

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-531238
(P2013-531238A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 S	4 C 0 8 4
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/53 W	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 0 1 A	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-515841 (P2013-515841)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月20日 (2011. 6. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/060253
 (87) 国際公開番号 W02011/161062
 (87) 国際公開日 平成23年12月29日 (2011. 12. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/356, 675
 (32) 優先日 平成22年6月21日 (2010. 6. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10006399.9
 (32) 優先日 平成22年6月20日 (2010. 6. 20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

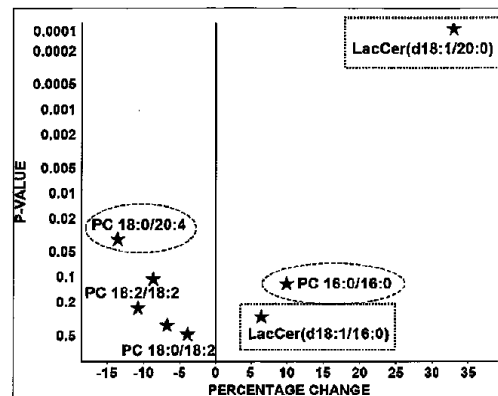
(71) 出願人 512285007
 ゾラ バイオサイエンシース オサケ ユ
 キチュア
 フィンランド エフイーエン-02150
 エスプー ビオロギンクヤ 1
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治
 (74) 代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 冠状動脈疾患高リスク患者を認定するリピドームバイオマーカー

(57) 【要約】

本発明はとりわけ、生物学的サンプルの脂質濃度又は脂質比を検出し前記をコントロールと比較することによって、重篤なCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を予測する方法及びその使用を提供し、さらに、CVD合併症の予測で従来利用されている臨床マーカーよりも特異的で感度の高い特異的脂質マーカーを同定する。さらに提供されるものは、前記脂質に対する抗体、及びCVD合併症の予測、診断、予防及び/又は治療における前記抗体の使用である。さらにまた、本発明は、CVD合併症の予測及び/又は診断で使用される、脂質及び/又はその抗体を含むキットに関する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の(a)又は(b)又は(c)の工程を含む、対象者が1つ以上のCVD合併症(例えば急性心筋梗塞(AMI)及び/又はCVD死)の発症リスクを有するか否かを決定する方法:

(a)前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下が、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)から選択され、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)から選択される、前記工程、又は

(b)前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下が、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)から選択される、前記工程、又は

(c)前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下が、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)から選択される、前記工程。

【請求項2】

以下の(a)又は(b)又は(c)の工程を含む、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の治療の有効性を対象者で評価する方法:

(a)前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程であって、コント

10

20

30

40

50

ロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける濃度の増加又は低下が前記治療の有効性の指標であり、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)から選択され、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)から選択される、前記工程、又は

(b) 前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下が前記治療の有効性の指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4; から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)及びCer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)から選択される、前記工程、又は

(c) 前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下が前記治療の有効性の指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDL cholesterol (EDTA) (mg/dL) and Cer(d18:1/24:1)/apolipoprotein B (mg/dL)から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)から選択される、前記工程。

【請求項3】

以下の(a)又は(b)又は(c)の工程を含む、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を対象者で選択する方法:

(a) 前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける濃度の増加又は低下が、対象者には治療の必要があること、又は既の実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)から選択され、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)から選択される、前記工程、又は

10

20

30

40

50

(b) 前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下が、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)及びCer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)から選択される、前記工程、又は

(c) 前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下が、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B(mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)から選択される、前記工程。

【請求項 4】

脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を決定する工程がアッセイを用いてそれぞれ実施される、請求項 1 から 3 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

前記治療が脂質改変治療である、請求項 2 から 4 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

(a) その濃度の増加がコントロールと比較される脂質が、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)から選択され、

(b) その濃度の低下がコントロールと比較される脂質が、PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)から選択され、

(c) その増加がコントロールと比較される脂質-脂質比が、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4から選択され、

(d) その低下がコントロールと比較される脂質-脂質比が、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16

:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)から選択され、

(e) その増加がコントロールと比較される脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)から選択される、請求項1から5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比をそれぞれ、又は前記の組合せ決定する工程を含む、請求項1から6のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項8】

請求項1から7のいずれか1項に記載の方法であって、

(a) 前記CVDが、冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、卒中及び/又はCVD死を特徴とし、及び/又は

(b) 前記CVDがアテローム性動脈硬化症により誘発され、及び/又は

(c) 前記対象者がアテローム性動脈硬化症であるか、又は

(d) 前記対象者がアテローム性動脈硬化症ではない、前記方法。

【請求項9】

請求項1から8のいずれか1項に記載の方法であって、

20

(a) 前記方法がさらに、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、アポリポタンパク質B(アポB)及び/又はアポリポタンパク質C-III(アポC-III)の血清レベルを前記サンプルで決定する工程を含み、及び/又は

(b) 対象者が、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、アポリポタンパク質C-III(アポC-III)又はアポリポタンパク質B(アポB)の1つ以上の血清レベルの上昇、又はHDL-コレステロール(HDL-C)の血清レベルの低下を示さない、前記方法。

【請求項10】

前記対象者が、(a)1つ以上のスタチン及び/又は任意の他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤で現在治療を受けているか、またはこれまで治療を受けていたか、又は(b)スタチン治療又は任意の他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤治療をこれまで受けたことがない、請求項1から9のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項11】

脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、質量分析、核磁気共鳴分光法、蛍光分光法又は二重分極干渉測定法、高速分離法(例えばHPLC又はUPLC)、免疫アッセイ(例えばELISA)、及び/又は特異的に分析物と結合できる結合成分と一緒に、用いることによって決定される、請求項1から10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

方法が、前記患者のCVD合併症(死亡及び心筋梗塞(MI)を含む)の発症リスクを決定するためである、請求項1から11のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項13】

CVD合併症(例えばAMI又はCVD死)をその必要がある対象者で予防又は治療するために使用される薬剤であって、前記薬剤が、請求項1から3のいずれか1項又は請求項6(a)、(b)、(c)、(d)若しくは(e)に記載の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の1つ以上を調節することができる、前記薬剤。

【請求項14】

前記1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、コントロールサンプルと比較したとき有意な変動を示さないような用量で薬剤が投与されるものである、請求項13に記載の薬剤。

50

【請求項 15】

CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）をその必要がある対象者で治療又は予防する方法であって、前記方法が、請求項1から3のいずれか1項又は請求項6(a)、(b)、(c)、(d)若しくは(e)に記載の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の1つ以上を調節することができる薬剤の治療的に有効な用量を投与する工程を含み、前記用量が、前記対象者由来のサンプルにおける前記1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、コントロールサンプルと比較したとき有意な変動を示さないような用量である、前記方法。

【請求項 16】

薬剤が、スタチン又は任意の他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤；ナイアシン（ニコチン酸）；コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ又はSCH-48461；コレステリルエステル転移タンパク質（CETP）阻害剤、例えばトルセトラピブ、アナセトラピブ又はJIT-705；胆汁酸封鎖剤、例えばコレセベラム、コレステラミン及びコレステボル；フィブレート、例えばフェノフィブレート、ゲムフィプロジル、クロフィブレート及びベンザフィブレート；又はフィステロールである、請求項13若しくは14に記載の薬剤又は請求項15に記載の方法。

10

【請求項 17】

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、XL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及び/又はシムバスタチンから成る群から選択される、請求項10に記載の方法又は請求項16に記載の薬剤若しくは方法。

20

【請求項 18】

請求項1から3のいずれか1項に規定されてあるか、又はCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有する対象者の予防又は治療で使用される脂質であって、前記脂質が食食用サプリメント又は医薬として摂取されるものである、前記脂質。

【請求項 19】

CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有する対象者で、請求項1から3のいずれか1項又は請求項6(a)、(b)、(c)、(d)若しくは(e)に記載の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を調節するために使用される調節物質。

【請求項 20】

調節物質が、小分子、アンチセンスRNA、小さな干渉性RNA（siRNA）又は天然若しくは改変脂質である、請求項19に記載の調節物質。

30

【請求項 21】

(a)対象者で1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を予測するか、又は(b)対象者で1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を予防又は治療する場合に使用される、請求項1から3又は6に規定の脂質のいずれか1つに対する抗体。

【請求項 22】

対象者が、1つ以上のCVD合併症、例えば急性心筋梗塞及び/又は心臓管関係死を発症するリスクを有するか、又は前記に罹患している、請求項1から21のいずれか1項に記載の方法、薬剤、脂質又は抗体。

40

【請求項 23】

請求項1から22のいずれか1項に記載のCVD合併症を予測するか、又は前記記載の方法若しくは使用を実施するためのキットであって、前記キットが、請求項1から3及び請求項6(a)、(b)、(c)、(d)又は(e)に規定の脂質から選択される脂質標準物、1つ以上のコントロールリポドームマーカー、及び/又は請求項1から3及び請求項6(a)、(b)、(c)、(d)又は(e)に規定の脂質のいずれか1つに対する抗体、並びに場合によって前記方法又は使用を実施するための試薬を含む、前記キット。

【請求項 24】

対象者由来のサンプル中のその脂質濃度、脂質比又は脂質-臨床濃度比が場合によって質量分析を用いることによって決定される、アテローム性動脈硬化症又はCVDを予測又は検出するための請求項23に規定のキットの使用。

50

【請求項 2 5】

コントロールサンプルがこれまでいずれの主要なCVD合併症にも罹患したことがないCAD患者又はCAD患者グループに由来し、サンプルが好ましくは血液サンプル又は血清サンプルである、請求項 1 - 1 2、1 5 - 1 7 のいずれか1項に記載の方法、又は請求項 1 3、1 4、1 6 又は 1 7 に記載の薬剤。

【請求項 2 6】

1つ以上のCVD合併症が重篤なCVD合併症、特にCVD死である、請求項 1 - 1 2、1 5 - 1 7 のいずれか1項に記載の方法、又は請求項 1 3、1 4、1 6、1 7 又は 2 4 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】**【0 0 0 1】**

本発明は、重篤な心脈管系疾患に関係する致死的な合併症を予測および予防する、脂質レベルが深く関与する方法および使用に関する。したがって本発明は、冠状動脈疾患高リスク患者を認定および治療する手段を提供する。本方法は、生物学的サンプルの脂質レベルを分析する工程及び前記脂質レベルをコントロールと比較する工程を含む。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

全世界に広がる心脈管系疾患（CVD）はこれまでにない勢いで増加する死亡率及び罹患率の主要な原因である。CVDは、心臓、心臓弁、血液、及び身体の血管系に影響を及ぼす多数の症状を分類するために用いられる。これらの症状の1つは冠状動脈疾患（CAD）である。CVDが関係する致死的な合併症（例えば急性心筋梗塞（AMI）及び死亡）に関して早期に標的を設定した予防策の開始は極めて有益で、CVD罹患患者の死亡率及び罹患率の減少に重要な機会を提供できよう。この目的のために、CVD合併症の発症リスクがある個体の正確な認定は必須である。しかしながら、古くからのリスク判定は、相当な割合の高リスク患者を識別することができず、一方、大部分の個体は中間的リスク保有に分類されて患者の管理はあいまいなまま放置されている。高リスクCVDのリスク判定をいっそう向上させるまた別の手法がしたがって希求される。この目的のために、本発明者らは、CVD患者の致死的な心脈管系事象についての予後判定ツールとして新規なリポドームバイオマーカーの役割を評価した。

20

30

【0 0 0 3】

血漿若しくは血清総コレステロール、LDL-コレステロール又はHDL-コレステロール濃度は、CDC/CADリスク予測のための貴重な標準バイオマーカーとして用いられてきた。しかしながら、多くの冠状動脈疾患（CAD）又は急性心筋梗塞（AMI）患者が推奨範囲内のLDL-Cレベルを有し、残されたリスクのためにまた別の診断手段の必要性が示唆されている。より初期の大規模集団調査から、これらの手段はCADリスクおよびCAD終末点（例えばAMI又は心脈管死）と密接に関係することは明白である。したがって、予防的処置方法は、これまでのところLDL-C濃度の低下（主としてスタチン処置による）及びより最近ではまたHDL-Cを上昇させる試み（例えばCETP阻害剤による）の実施に向けられている。他方、AMI患者の半数が実際には正常なLDLコレステロールレベルを有すること、及びLDL-C低下にも関わらずスタチン処置患者で相当な残留リスクが存在することもまた観察されている。さらにまた、最近の刊行物は、アポリポタンパク質B（アポB）（LDL粒子の主要な表面タンパク質）の血漿レベル及びLDL-C（これら粒子中のコレステロール量）が相関関係を有し、別々に正のリスク因子と考えられることを示している。アポリポタンパク質A₁（HDL粒子の主要な表面タンパク質）の血漿レベル及びHDL-C（これら粒子中のコレステロール量）もまた互いに相関関係を有し、別々に負のリスク因子と考えられる。重要なことに、ある通常的なアポBについては、低いLDL-Cは高いAMIリスクと密接に関係することが観察され、平均して粒子当たり低いコレステロール含有量を有するLDL粒子（小さくて、密なLDL粒子）は特に危険であるという見解が支持されている。したがって、LDL-Cは、LDL-粒子によって運ばれるより危険な分子と直接結合し、LDL-Cは単に間接的なリスク測定値であ

40

50

ると言い得るように思われる。したがって、危険な（すなわち致命的な）心脈管系事象と直接関連する分子、例えばある種の脂質種を探索することは重要である。

【0004】

脂質代謝生成物の不均衡は、異脂肪血症（dyslipidemia）及び前記に続くアテローム性動脈硬化症（損傷を受けやすいアテローム性動脈硬化症斑としてそのもっとも重大な形態で出現する）のもっとも蓋然性の高い原因である。アテローム性動脈硬化症斑は多数の脂質を含む複合分子形成物である。しかしながら、脂質をCVD研究の興味深い分子群とする、脂質に富む病斑又はLDLコレステロール以外に他の要因が存在する。脂質は厳密に調節され、このことはリピドームに関するデータを研究対象生物の現状に関して有意義で有益なものにする。さらにまた、脂質は生物学的な系の頂点の1つであり、予測をもたらす物質というよりはむしろ現実の結果である。リピドームに関するデータと適切なバイオバンクの臨床材料を組み合わせることによって、バイオマーカー発見の好機が提供される。さらにまた、リピドミクスは、薬剤開発及び治療学の進展で有効性と安全性の基準として用いることができる。リピドームバイオマーカーはCVD領域における診断学の真の必携として最重要候補であり、同様に解釈医学の改善のために多くの機会を提供する。

10

【0005】

病巣形成部位に脂質を輸送すると考えられる病斑構築ブロック及びリポタンパク質は、脂質の構造及び組成を機能と関連させ、それによって疾患の病理発生の相関性を明らかにするリピドーム研究を用いて現在では解析することができる。ヒトの身体の脂質媒介物質の数には圧倒されるが、それらの同定及び定量は質量分析法及び脂質生化学の進歩によって容易になり、前記進歩は、今日ではいくつかの脂質クラスの数百の分子性脂質種（包括的にリピドームと称される）の同時高速同定および定量を可能にしている（Ejsing CS, et al: Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 2009, 106:2136-2141 ; Stahlman M, et al: High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009 ; Hiukka A, et al: ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. Diabetes 2009, 58:2018-2026 ; Linden D, et al: Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. FASEB J 2006, 20:434-443)。リピドームの研究は脂質の細胞分布を識別し、それらの生化学的メカニズム、相互作用及び動力学を説明する。重要なことには、リピドミクスはリピドームの正確な化学的組成を定量する（Han X, Gross RW: Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. J Lipid Res 2003, 44:1071-1079）。

20

30

【0006】

今日、リピドームの高い感度及び選択性のおかげで最小のサンプル量でさえ解析することができる。今日、当分野の脂質データの大半は、合算組成様式で脂質を提示し（すなわちホスファチジルコリン（PC）34:1（Brugger B, et al: Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94:2339-2344）、この場合、分子性脂質及び結合脂肪酸テールは未同定のままである。分子性脂質種の同定、例えばPC 16:0/18:1（Ekroos K, et al: Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation. J Lipid Res 2003, 44:2181-2192）は、進歩したリピドミクスの主要な特徴であり、前記は合算脂肪酸情報ではなく高度に解析された分子性脂肪種を提示する。例えば、脂肪酸のタイプ、及び具体的なPC分子を構成するグリセロール骨格へのそれらの結合場所に関する情報が明らかにされる。通常技術、例えばガスクロマトグラフィーと合体させた薄層クロマトグラフィーが存在するが、それらは相当に大きなサンプル量及び煩雑なサンプル調製を必要とする

40

50

だけでなく、分子性脂肪種を提示しない。脂質の実体の性状を決定できる多数の質量分析技術にもかかわらず、それらの大半はなお、絶対濃度又は絶対濃度に近い濃度という意味での信頼できる高品質の定量データを提示することができない。本発明の関係では、リピドミクスに基づくエレクトロスプレーイオン化質量分析が好ましい技術であり、分子性リピドミクスの徹底的な解読及び精密な定量のためにショットガン及び標的照準リピドミクスの両方を用いることができる。ショットガン及び標的照準リピドミクスの優れた品質及び特異性は、適切な環境でセットアップするとき厳格な規制基準、例えば医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）に適合するであろう。これらの技術を用いて、2000までの分子性脂質の定量が、高処理様式においてさえも可能である。

【0007】

リピドミクスは患者の分子性脂質プロフィールを基準にして患者を分別するためのツールである。リピドミクスによって可能となる各個体専用の医薬及び診断は、もっとも適切な薬剤をもっとも適切な時期及び用量でもっとも適切な個体に投与するという使命を容易にするであろう。多くの分子の中でとりわけ脂質、タンパク質及び親水性分子から成る解析物質を利用するいくつかの研究が実施され、各個体専用医薬の要件を満たした。最近仮説によって誘導されないメタボロームスクリーニングを用いて新規なCVDバイオマーカーが同定された。

WO2008/148857は、患者の血液サンプルからHDL分画及び部分分画を単離することによって、患者（アテローム性動脈硬化症を含む）の心臓血管系疾患のリスクを判定する方法を開示する。HDL分画又は部分分画の測定されるべき成分はスフィンゴシン-1-ホスフェート（S1P）、スフィンゴミエリン（SM）及びアポリポタンパク質A-I（アポA-1）であった。

WO2008/11943はさらに、冠状動脈疾患を有するか又は発症するリスクがある患者を指し示すことができる冠状動脈疾患検出マーカーを開示する。これらには以下の“第一に選択される”15の分子が含まれる：C18:3コレステロールエステル、C32:1ホスファチジルコリン、アラニン、脂質（主としてVLDL）、リジン、ヘキサデカン酸、C36:2ホスファチジルコリン、ホルメート、C32:2ホスファチジルコリン、C18:2（リノレイン酸）、コレステロール、C18:2リゾ-ホスファチジルコリン、C36:3ホスファチジルコリン、C34:4ホスファチジルコリン及びC34:3ホスファチジルコリン。

【0008】

さらにまた、US2007/0099242は、対象者が心臓血管系疾患の発症又は罹患のリスクがあるか否かを決定する方法を記載している。前記方法は、生物学的サンプルまたはそのHDL部分分画中のバイオマーカーの量の変化をコントロールサンプルと比較して決定する工程を含み、この場合、前記バイオマーカーは以下のうちの少なくとも1つである：アポリポタンパク質C-IV（“アポC-IV”）、パラオキソナーゼ（“PON-1”）、補体因子3（“C3”）、アポリポタンパク質A-IV（“アポA-IV”）、アポリポタンパク質E（“アポE”）、アポリポタンパク質L1（“アポL1”）、補体因子4（“C4”）、補体因子C4B1（“C4B1”）、ヒストンH2A、アポリポタンパク質C-II（“アポC-II”）、アポリポタンパク質M（“アポM”）、ピトロネクチン、ハプトグロビン-関連タンパク質及びクラスチリン。前記文献はまた、1つ以上のアテローム性動脈硬化症病巣の存在を検出する方法を開示する。前記方法では、生物学的サンプルまたはそのHDL部分分画中のバイオマーカーの量の変化を検出しコントロールサンプルと比較し、この場合、バイオマーカーは、PON-1、C3、C4、アポE、アポM及びC4b1から選択される。前記文献に記載されている全てのマーカーがタンパク質又はリポタンパク質バイオマーカーである。

【0009】

以前の研究から、ただ単に脂質を分析することによってCVD/CADに関連する致死的結果を予測するCVDバイオマーカーがもたらされるであろうと推論することはできない。本発明は、多数の分析物質のプロフィールを得る代わりに、所定の分子性脂質種の絶対的（又は絶対的に近い）定量によって高リスクCVDバイオマーカーを同定する。重要なことには、既存のバイオマーカー候補の多くは多数の因子の混成フィンガープリントであるが、本明細書のリピドミクスによるアプローチは最早単一種のレベル又はその比率における値を

10

20

30

40

50

提示する。

本発明では、その追跡期間（3年）中に致死的な結果を示さなかったがCADが立証されている患者、及び追跡期間中に心脈管系事象のために死亡した高リスクCAD患者で脂質バイオマーカー濃度が測定及び定量されている。本発明はしたがって、高リスクCVD/CAD患者の認定のために脂質系バイオマーカーの正確な使用を可能にする。脂質濃度情報に影響を及ぼす可能性がある因子を管理することが重要であるので、また別の正確さは患者の慎重な選別により得られる。上記に記載した以前の努力と違って、我々は、特定の脂質種を分析するために極めて特別な技術設定で具体的な標的に照準を合わせたプラットフォームを用いた。

【0010】

本明細書で開示する発明の関係で利用した技術及び方法は、とりわけ以下の規準のゆえに当分野の同様な試みとは区別される。サンプル調製では、サンプルを厳密に管理し、同一の処理をして不適切な操作により生じ得る潜在的人工産物を回避する。本発明との関係では、サンプルは氷上でゆっくりと慎重に融解させ、その後、直ちに注文誂えの自動脂質抽出（これまでのところ液体操作で最高の精密さを有し、したがって潜在的誤差を最小限にする）に付した。さらにまた、凍結融解は脂質の安定性に劇的に影響するので、サンプルの凍結融解サイクルは厳密に管理された。自動化脂質抽出は、クロロホルム及びメタノールを使用する、フォルクとその共同研究者らの方法に基づく（Folch J, et al: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues . J Biol Chem 1957, 226(1):497-509）。この方法は、極性から非極性の広範囲の脂質クラスを最適な収量で抽出する（したがって脂質種の損失を防ぐ）ときに好ましい。適用が可能な場合には、内部標準物質として脂質クラスに特異的な非内因性脂質を用い、同定及びモニターされる分子性脂質種の定量時に最高の精密さを得た（偽陽性を最小限にした）。このようにして、内因性分子脂質種の絶対的または半絶対的な量を、今日の技術で到達し得る最高の精密さで決定した。内因性脂質及び対応する標準物は分子性脂質レベルでモニターした。このようにして、偽陽性同定を最小限にするだけでなく、分子性脂質もまた精密に決定及び定量することができた。分析の品質は、新規な品質制御系を用いて厳密に管理した。前記は、主として多数の内部標準物（IS）、外部標準物（ES）、IS/ES比、及び装置コントロールサンプルによって管理された。これらの成分を厳密に管理することによって、技術的及び生物学的アウトライアーが容易に認定され更なる分析から排除された。各分子性脂質についての感度、選択性及び定量において最良の精密性を得るために、種々の標的照準プラットフォームを用いた。いくつかの脂質については、質量分析による多重反応モニタリング（MRM）と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）を用いて最良の分析が得られ、一方、他の脂質については、質量分析による前駆体イオンスキャン及び中性ロススキャン技術と組み合わせた直接注入によって最良の分析が得られた。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、重篤なCVD/CAD関連合併症（AMI及び死亡を含む）を予測及び予防する新規なリピドームマーカーを提供する。これらのマーカーはしたがって高リスク冠状動脈疾患患者を認定及び治療する手段を提供する。特に、本明細書で提供される脂質分子、脂質-脂質比及び脂質-臨床濃度比は、CAD患者サンプルでレベルの増減を示す時は、場合によって本発明の方法および使用のための有用なリピドームマーカーであることが見出された。特にこれらの鋭敏で特異的なマーカーを試験して、CVD/CADという結果を予測するこれまで臨床的に用いられてきたマーカーと比較して優れた診断的及び予後判定価値が示された。実際、従来利用可能であったバイオマーカー（例えばLDL-C又はHDL-C）は、CAD患者でCVD死の予測で極めて限定的な価値しか示さないか又は全く価値を示さない。したがって本発明は、CVD及びCVD合併症の診断及び/又は予測に従来用いられる他のマーカー（LDL-C、総血漿/血清コレステロール並びにアポリポタンパク質B及びA1が含まれる）に対して顕著な利点を提示する。したがって、本明細書で提供されるリピドームマーカーは、主要な

10

20

30

40

50

CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクの良好な診断又は判定を可能にする。

【0012】

本発明にしたがえば、とりわけ患者のCVD合併症の発症リスクの決定、前記患者のCVDリスクの警告徴候（死亡、心筋梗塞（MI）、狭心症、一過性虚血性発作（transischemic attack, TIA）を含む）の決定のための方法が開示される。

本発明の方法は、典型的にはa) CAD患者から生物学的サンプルを提供する工程；b) 脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記サンプルの対応するプロフィールを決定する（すなわち本発明のリピドームマーカに関する情報を決定する）工程；及びc) 前記決定された脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記対応するプロフィールを、コントロールの対応する脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は対応するプロフィールと比較する工程を含む。

コントロールは、主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者由来サンプルでもよい。前記はまた、主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者集団由来のサンプルの組合せであるサンプルでもよい。また別には、コントロールは、本発明のリピドームマーカに関するデータセット、例えば主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者から入手したサンプル、又は主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者集団から入手したサンプルの組合せにおける本発明の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比に関する情報であってもよい。前記情報の対応するデータセットは以前に決定、算出若しくは外挿されたものでもよく、又はこれから決定、算出若しくは外挿されるものでもよく、又は文献から入手してもよい。

【0013】

上記に記載したように、対象者のサンプルとコントロール（又はコントロールサンプル）との間で比較されるべきリピドームマーカは、本明細書及び特許請求の範囲に記載の1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せ（すなわち対応するプロフィール）であり得る。前記に関しては、コントロール又はコントロールサンプルは、リピドームマーカの基準線又は開始点を確立させる。

本明細書及び特許請求の範囲に記載の全ての特徴及び実施態様に関連して、脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の決定は典型的にはアッセイを用いて実施される。リピドームマーカに関する情報（すなわち脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せ、すなわち対応するプロフィール）を患者サンプル及び適切な場合には対応するコントロールサンプルから収集する工程は、多様な化学的及び高分解性解析技術を用いて実施できる。適切な分析技術には、質量分析及び核共鳴分光法が含まれるが、ただしこれらに限定されない。個々の脂質又は脂質クラスを解析して前記の構造情報を提供することができる任意の高分解性技術を用いて、問題のリピドームマーカに関する情報、例えば生物学的サンプルの脂質プロフィールを収集することができる。質量分析（MS）によるリピドームマーカに関する情報の収集は、本発明の好ましい実施態様である。MSの装置をサンプル直接注入方法（例えば自動ナノフローイオン供給装置）、又は高速分離方法（例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は超高速液体クロマトグラフィー（UPLC））と一組みにすることができる。

【0014】

再び本明細書及び特許請求の範囲に記載の全ての特徴及び実施態様にしたがえば、対象者由来サンプル及びコントロールサンプルの両方が好ましくは血液サンプル、より好ましくは血漿サンプル、又は好ましくは血清サンプルである。前記はまた血液、血漿又は血清の分画、例えばリポタンパク質分画であってもよい。血液サンプルを調製し、さらに前記から血漿又は血清（又はその分画）を当業者に周知の技術により分離することができる。また別には、対象者由来サンプル及びコントロールサンプルの両方はまた組織サンプル、例えば動脈組織（例えば頸動脈組織）又は動脈斑材料（例えば頸動脈斑材料）であってもよい。

本発明のリピドームマーカは、致死的なCVD合併症の予測及び予防を可能にする。このことは、より早期の介入、症状の進行及び罹患の緩和、並びにCVDに関連する罹患率/死亡率の低下を容易にする。したがって、本明細書及び特許請求の範囲に記載のリピド-

ムマーカーは、主要なCVD合併症の発症リスクのある患者のために各個体に専用の薬剤の介入を可能にする。

換言すれば、本発明は、CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の予測で使用される、診断用及び/又は予測のための脂質マーカー及び脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を開示する。本発明は、脂質濃度、脂質-脂質比及び/又は脂質-臨床濃度比の測定を用いて、前記対象者のCVD合併症（例えばAMI及び/又はCVD死）の発症リスクを決定する。対象者は、心臓血管系疾患事象（例えば狭心症、心筋梗塞又は卒中）を以前に罹患していてもよい。CVDはアテローム性動脈硬化症の結果であってもなくてもよい。

【0015】

請求項1（請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい）

10

したがって、本発明のある特徴では、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法が提供される。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:0/18:2-アルケニル、(PS O-18:1/18:2-アルキル)、PS O-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer（表4a及び7a）から選択され、

20

さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC（表4a及び7a）から選択される。

【0016】

特にある実施態様では、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法が提供され、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer（表4b及び7b）から選択され、

30

40

さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC O-40:3、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC（表4b及び7b）から選択される。

【0017】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-alkyl、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表10）から選択される。

50

別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0) (表10) から選択される。

特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0) (表13) から選択される。

別の特に好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質はPC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0) (表13) から選択される。

【0018】

また別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上の合併症 (例えばAMI又はCVD死) を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症 (例えばAMI又はCVD死) を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC 0-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/総PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC 0、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC 16:0/18:2/総PC、PC 0-18:0/18:2アルキル/PC 0-36:5、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/PC 0-38:5、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0、PS 0-16:1/18:2-アルキル/総PS 0、PS 0-18:0/18:2-アルケニル(PS 0-18:1/18:2-アルキル)/総PS 0、PS 0-18:2/16:0-アルケニル/総PS 0、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC 0 (表5a及び8a) から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18

10

20

30

40

50

:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer(表5a及び8a)から選択される。

【0019】

また別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上の合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:

0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、総DAG/総PC、総DAG/総PC O及び総LacCer/総PC (表5b及び8b) から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer、PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルキル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer (表5b及び8b) から選択される。

【 0 0 2 0 】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について

10

20

30

40

50

)、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4(表11)から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)(表11)から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4(表13)から選択され、さらにその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)(表13)から選択される。

【0021】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリ

グリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/apoB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL) (表6a及び9a)から選択され、

10

20

さらにここで、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/total cholesterol (EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/total-c/HDL-c、LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/

30

40

50

dL) 及び総PC/総-c/HDL-c (表6a及び9a) から選択される。

【0022】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL) 及び総LacCer/総コレステロール

ル(EDTA) (mg/dL) (表6b及び9b) から選択され、
 さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
 CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、
 CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポ
 タンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステ
 ロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL
 -c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリ
 セリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:
 0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポ
 A1/アポB、PC 0-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/ア
 ポリポタンパク質A-I (mg/dL) (表6b及び9b) から選択される。

【0023】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について
)、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0
)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、
 LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (m
 g/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク
 質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20
 :0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/d
 L) (表12) から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床
 濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレス
 テロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:
 4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL) (表12) から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床
 濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリ
 タンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Lac
 Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (m
 g/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL) (表13) から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I
 測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【0024】

請求項2(請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい)

別の特徴では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)
 の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプ
 ルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較し
 たとき、前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、こ
 こでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Ce
 r(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d
 18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)、PS 0-1
 6:0/18:2-アルケニル、PS 0-16:1/18:2-アルキル、PS 0-18:0/18:2-アルケニル(PS 0-18:
 1/18:2-アルキル)、PS 0-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer(表4a及び7a) から選択さ
 れ、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0
 、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0
 /18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC
 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、SM (d18:1/23:0) (d18:1
 /22:1-OH)、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC(表4a及び7a) か
 ら選択される。

【0025】

10

20

30

40

50

特にある実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer（表4b及び7b）から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC O-40:3、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC（表4b及び7b）から選択される。

10

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表10）から選択される。

20

別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)（表10）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表13）から選択され、さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)（表13）から選択される。

30

【0026】

また別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1

40

50

/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/総PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC O、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/Total PC、PC 16:0/18:2/Total PC、PC O-18:0/18:2-alkyl/PC O-36:5、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC O (表5a及び8a) から選択され、

10

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルキル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer (表5a及び8a) から選択される。

20

30

40

【 0 0 2 7 】

また別の実施態様では、本発明は、CVD及び / 又は1つ以上の前記の合併症 (例えばAMI又はCVD死) の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチ

50

ン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、DAG/総PC、総DAG/総PC O及び総LacCer/総PC (表5b及び8b) から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCe

10

20

30

40

50

r(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer、PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer (表5b及び8b) から選択される。

【0028】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について)、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4 (表11) から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0) (表11) から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4 (表13) から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0) (表13) から選択される。

【0029】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨

床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/total-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL) (表6a及び9a)から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステ

ール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL) 及び総PC/総-c/HDL-c (表6a及び9a) から選択される。

10

20

30

40

50

【0030】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(

d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL) 及び総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL) (表6b及び9b) から選択され、さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

10

CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/total-c/HDL-c、CE 16:1/アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、PC 0-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/アポリポタンパク質A-I(mg/dL) (表6b及び9b) から選択される。

20

【0031】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について)、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL) 及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B(mg/dL) (表12) から選択される。

30

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL) 及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL) (表12) から選択される。

40

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL) 及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL) (表13) から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【0032】

50

請求項3 (請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい)

さらに別の特徴では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PS 0-16:1/18:2-アルキル、PS 0-18:0/18:2-アルケニル(PS 0-18:1/18:2-アルキル)、PS 0-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer(表4a及び7a)から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC(表4a及び7a)から選択される。

10

【0033】

さらに別の特徴では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PS 0-16:1/18:2-アルキル、PS 0-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer(表4b及び7b)から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC 0-40:3、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC(表4b及び7b)から選択される。

20

30

【0034】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について)、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS 0-18:2/16:0-アルケニル、PS 0-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)(表10)から選択される。

別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)(表10)から選択される。

40

特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)(表13)から選択され、さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)(表13)から選択される。

【0035】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例え

50

ばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既の実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC 0-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC 0、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC 16:0/18:2/総PC、PC 0-18:0/18:2-alkyl/PC 0-36:5、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/PC 0-38:5、PS 0-16:0/18:2-アルキル/総PS 0、PS 0-16:1/18:2-アルキル/総PS 0、PS 0-18:0/18:2-アルケニル(PS 0-18:1/18:2-アルキル)/総PS 0、PS 0-18:2/16:0-アルケニル/総PS 0、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC 0(表5a及び8a)から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:1-アルケニル(PS 0-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/T総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、C

10

20

30

40

50

E 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer(表5a及び8a)から選択される。

10

【0036】

また別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

20

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1

30

40

50

/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC 0-32:0 (KDdiA-PC) /総PC 0、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PC 0、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0、PS 0-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS 0-16:1/18:2-アルキル/総PC 0、PS 0-16:1/18:2-アルキル/総PS 0、PS 0-18:2/16:0-アルケニル/総PC 0、PS 0-18:2/16:0-アルケニル/総PS 0、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC 0、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、総DAG/総PC、総DAG/総PC 0及び総LacCer/総PC (表5b及び8b) から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-alkenyl、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS 0-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-alkenyl、PC 18:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-alkyl、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer、PC 0-40:3/PS 0-18:2/16:0-アルケニル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer (表5b及び8b) から選択される。

【 0 0 3 7 】

好ましい実施態様では(スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について)、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4 (表11) から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer

10

20

30

40

50

(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0) (表11) から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4 (表13) から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0) (表13) から選択される。

【0038】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Lac

10

20

30

40

50

Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL) (表6a及び9a)から選択され、

10

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総PC/総-c/HDL-c (表6a及び9a)から選択される。

20

30

40

【 0 0 3 9 】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/ア

50

ポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)及び総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL) (表6b及び9b) から選択され、

10

20

30

40

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/アポリポタンパク質A-I (mg/dL) (表6b及び9b) から選択される。

50

【 0 0 4 0 】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)（表12）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表12）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表13）から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【 0 0 4 1 】

請求項5

本発明のある実施態様では、その有効性が評価される治療、又は本明細書及び特許請求の範囲に記載の方法にしたがって適切であると選択される治療は脂質改変治療である。

請求項7

本発明の目的のために、表4-13の少なくとも1つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せを決定して、患者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有するか否かを判定し、CVD及び/又はその1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価し、又はCVD及び/又はその1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を対象者で選択することができる。しかしながら、これに関して、表4-13の少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せを決定することもまた可能であり、かつ有益であり得る。2つ以上のリポドームマーカーが決定され、判定に用いられる場合、上記に記載した判定、評価又は選択で特定の脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せに対し他方よりもはるかに大きい重要性を与えることは有益であり得る。

【 0 0 4 2 】

本発明の好ましい実施態様は、1つ以上の脂質若しくは脂質比又は前記の組合せが以下（特に好ましくは請求項6に記載の脂質種及び脂質比）を含む方法である：

Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/18:0)、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS 0-16:0/18:2-アルケニル/総PS 0、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質

A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)。

【0043】

本発明の関係では、CVDは、典型的には冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、卒中及び/又はCVD死を特徴とする。本発明にしたがってそのサンプルが解析される対象者のCVDはアテローム性動脈硬化症により誘発され得る。しかしながら、本発明はまた、CVD発症リスクを有するが、アテローム性動脈硬化症罹患又は非罹患であり得る対象者が関わる方法も包含する。

更なる実施態様では、本発明の方法はさらに、対象者のサンプル中の総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、アポリポタンパク質B(アポB)及び/又はアポリポタンパク質C-IIIの血清レベルを決定する工程を含む。本発明のある実施態様では、対象者は、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、アポリポタンパク質C-III又はアポリポタンパク質B(アポB)の1つ以上の血清レベルの上昇、又はHDL-コレステロール(HDL-C)の血清レベルの低下を示さない。

上記に記載したように、本発明の目的のために、コントロールサンプルは、いずれの主要なCVD合併症にもこれまで罹患したことがないCAD患者又はCAD患者グループ(例えば前記集団由来の多様なサンプルを混合することによって)から入手できる。CAD患者グループを用いる場合には、集団のいくつかの脂質プロフィールを一つにまとめ、前記まとめたものからリピドームマーカ-を作成する。ある対象者のサンプル中の個々の脂質又は脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比のレベル又は量は、前記対象者におけるCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)の1つ以上のリスクを決定するために、コントロールの脂質又は脂質比のレベル又は量と比較される。

【0044】

本発明は、1つ以上のスタチン及び/又は他の任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤で処置されたことがあるか又は現在処置されている対象者のサンプルにおける脂質濃度、脂質-脂質比及び/又は脂質-臨床濃度比の分析を包含する。

また別には、本発明は、これまでスタチン療法又は他の任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤による療法を受けたことがない対象者のサンプルにおける脂質濃度、脂質-脂質比及び/又は脂質-臨床濃度比の分析を包含する。

本明細書及び特許請求の範囲に記載した本発明の特徴及び実施態様にしたがえば、スタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、XL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシムバスタチンから成る群から選択されるものであり得る。

【0045】

リピドームマーカ-又はリピドームプロフィールに関する情報を対象者の生物学的サンプルから収集する工程は、多様な化学的及び高解析分析技術を用いて実施できる。適切な分析技術には、質量分析及び核共鳴分光法が含まれるが、ただしこれらに限定されない。個々の脂質又は脂質クラスを解析して前記の構造情報を提供することができる任意の高解析技術を用いて、生物学的サンプルから脂質プロフィールを収集することができる。本発明の方法のために、質量分析、核磁気共鳴分光法、蛍光分光法又は二重分極干渉測定法、高速分離法(例えばHPLC又はUPLC)及び/又は免疫アッセイ(例えばELISA)を用いることによって脂質レベルが決定される。また別の又は更なる実施態様にしたがえば、サンプル中の分析物は、分析物を前記分析物と特異的に結合することができる結合成分と一緒にすることによって検出及び/又は定量することができる。前記結合成分には、例えばリガンド-レセプター対(すなわち特異的な結合作用を有することができる分子対)のメンバーが含まれ得る。前記結合成分にはまた、例えば特異的な結合対(例えば抗体-抗原、酵素-基質、核酸系リガンド、他のタンパク質リガンド)又は当分野で公知の他の特異的結合対のメンバーが含まれ得る。好ましい実施態様では、リピドームプロフィールは質量分析(MS)を用いて収集される(この場合、MS装置は直接的注入方法と高速分離方法(例え

ばHPLC及びUPLC)と対合させることができる)。収集された脂質プロフィールとコントロールを比較する時、前記収集されたリピドームプロフィールの個々の脂質又は脂質クラスの量が用いられる。

前記患者のCVD合併症、特に重篤なCVD合併症(例えば死亡及び心筋梗塞(MI)(急性心筋梗塞(AMI)を含む))の発症リスクの決定のために、本発明の方法を用いることができる。

【0046】

本発明のある実施態様では、CVD合併症(例えばAMI又はCVD死)を対象者で治療又は予防する方法が提供される。前記方法は、表4-13に記載した脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の1つ以上を調節することができる薬剤の治療的に有効な用量を投与する工程を含み、ここで前記用量は、前記対象者のサンプル中の前記1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、コントロール(例えばコントロールサンプル)の対応する脂質濃度、対応する脂質-脂質比、又は対応する脂質-臨床濃度比と比較したとき有意な変動を示さないような用量である。好ましい実施態様では、前記薬剤はスタチン又は別のHMG CoAレダクターゼ阻害剤である。これに関して特に好ましいスタチンはアトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチン、XL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシムバスタチンである。別の好ましい実施態様では、ナイアシン(ニコチン酸); コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ又はSCH-48461; コレステリルエステル転移タンパク質(CETP)阻害剤、例えばトルセトラピブ、アナセトラピブ又はJIT-705; 胆汁酸封鎖剤、例えばコレセベラム、コレステラミン及びコレステポル; 又はフィブレート、例えばフェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート及びベンザフィブレートである。また別には、前記はまたフィステロールでもよい。

【0047】

さらに本発明に包含されるものは、CVD合併症(例えばAMI又はCVD死)の発症リスクを有する対象者の予防又は治療で使用される、本明細書に記載の脂質(例えば表4、7、10または13のいずれかの脂質)であり、ここで前記脂質は食事のサプリメント又は医薬として摂取され得る。対応する治療方法も同様に包含される。同様に本発明はまた、本明細書(例えば表4-13)に記載の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を調節するために、CVD及び/又は1つ以上の前記の合併症(例えばAMI又はCVD死)の発症リスクを有する対象者で使用される調節物質を包含する。対応する治療方法も同様に包含される。更なる実施態様では、前記調節物質は小分子、アンチセンスRNA、小さな干渉性RNA(siRNA)又は天然若しくは改変脂質である。

本発明のある実施態様では、表4-13の脂質のいずれかに対する抗体が、1つ以上のCVD合併症(例えばAMI又はCVD死)の予防に用いられる。本発明の別の実施態様では、抗体は上記合併症の1つ以上を対象者で予防又は治療するために用いることができる。

本発明の方法、薬剤、脂質又は抗体のいずれも、1つ以上のCVD合併症(例えば急性心筋梗塞及び/又は心臓管関係死)の発症リスクがあるか、又は前記に罹患している対象者のために用いることができる。本発明の目的のために、CVD合併症には重篤なCVD合併症、特に死亡が含まれる。

さらにまた本発明に包含されるものは、CVD合併症の予測のため又は本発明の方法の実施のため又は本発明の使用のためのキットであり、前記キットは、表4、7、10または13の脂質から選択される脂質標準物、1つ以上のコントロールリピドームマーカー、前記脂質の1つに対する抗体、及び前記方法の実施のための試薬を含む。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】この図は分子性脂質の測定の重要性を示す。この図では、緊密な関係にある2つの分子性脂質が、CVD合併症に対して非常に異なる作用又は反対ですらある作用を有し得ることを示すために2つの例が提供される。第一の四角形を用いて、2つのラクトシルセラミド(LacCer)が示される。LacCer(18:1/20:0)はCVD死の有意な予測因子であるが、緊密

な関係にあるLacCer(18:1/16:0)はリスク予測因子として極めて限定的な価値を有するか又は無価値である。第二の例は、同じ脂質クラスの2つの脂質種がCVD事象に対して反対すらある作用を有し得るということを示す。PC(18:0/20:4)はCVD死に対して防御的脂質であることを示し、一方、PC(16:0/16:0)はCVD合併症を増加させるように思われる。

【発明を実施するための形態】

【0049】

発明の詳細な説明

定義：

冠状血管系疾患/心脈管系疾患(CVD)は当分野におけるその一般的意味を有し、心臓、心臓弁、血液、及び身体の血管系に影響を与える多数の症状(CADを含む)を分類するために用いられる。本発明では、CVD及びCADという用語は互換的に用いることができる。心脈管系疾患には内皮機能不全、冠状動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、高血圧、脳血管疾患、卒中、一過性虚血性発作、深部静脈血栓症、末梢動脈疾患、心筋症、不整脈、大動脈狭窄症及び動脈瘤が含まれる。そのような疾患はしばしばアテローム性動脈硬化症を巻き込む。本発明の好ましい実施態様では、心脈管系疾患はアテローム性動脈硬化症関連心脈管系疾患である。

CADは冠状動脈疾患であり、AMIは急性心筋梗塞であり、ACSは急性冠状動脈症候群であり、CACは冠状動脈カルシウム沈着であり、RCTは逆コレステロール輸送であり、LDLは低密度リポタンパク質であり、HDLは高密度リポタンパク質であり、LDL-Cは低密度リポタンパク質コレステロールであり、HDL-Cは高密度リポタンパク質コレステロールであり、アポAはアポリポタンパク質Aであり、アポBはアポリポタンパク質Bであり、アポCはアポリポタンパク質Cであり、MSは質量分析であり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、UPLCは超高速液体クロマトグラフィーである。

【0050】

本明細書で用いられるように、“対象者”には全ての哺乳動物が含まれる(ヒトを含むが非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウサギ、ブタ及びげっ歯類(ただし前記に限定されない)もまた含まれる)。

“サンプル”は、1人の対象者又は対象者のグループ若しくは集団から入手される任意の生物学的サンプルと規定される。本発明の目的のためには、生物学的サンプルは全血、血清、又は血漿であり得る。前記はまた組織サンプルでもよい。しかしながら、好ましい実施態様は、生物学的サンプルが血漿又は血清である実施態様である。患者の血液サンプルを採取することは通常臨床行為の一部である。血液サンプルは、例えば患者のコレステロールレベルの測定の関連で採取できる。収集血液サンプルを調製し、血清または血漿を当業者に周知の技術で分離することができる。静脈血サンプルは、注射針及びBDバキュテイナー(商標)(Vacutainer(商標))プラスチックチューブ又はバキュテイナー(商標)プラスチックチューブ(BD Vacutainer(商標)SST™チューブはスプレー被覆シリア及びポリマーゲルを血清分離のために含んでいる)を用いて患者から収集することができる。血清は室温で10分間1300RCFの遠心分離によって分離し、小さなプラスチックチューブにて-80℃で保存することができる。

【0051】

本発明の目的のためには、リピドーム分析の脂質は以下の用語体系にしたがって名付けられる：CEはコレステロールエステル、Cerはセラミド、DAGはジアシルグリセロール、PCOはエーテル結合PC、GDはジシアロガングリオシド、GlcCerはガラクトシル-及びグルコシルセラミド、GMはモノシアロガングリオシド、LacCerはラクトシルセラミド、LPCはリゾホスファチジルコリン、PCはホスファチジルコリン、PEはホスファチジルエタノールアミン、PIはホスファチジルイノシトール、SMはスフィンゴミエリン、S1Pはスフィンゴシン-1-ホスフェートである。

用語X:Yは以下を示す：Xは分子の脂肪酸部分の総炭素原子数、及びYは分子の脂肪酸部分の二重結合の数である。

用語A/Bは、DAG及びPCの分子について、当該分子のグリセロール骨格と結合した脂肪酸

10

20

30

40

50

部分のA及びB型を示す。

用語（dC/A）は、Cer、GlcCer、LacCer及びSMの分子について、Cは、アミド結合したA、脂肪酸部分を有する長鎖ベースの型Cを示す。

本明細書で用いられる“コントロールサンプルと比較して”という語句は、コントロールサンプルが、問題のリピドーマーカーに関して（すなわち1つ以上の脂質の濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比又は前記の組合せに関して）本発明の多様な特徴及び実施態様と関連して本明細書に特に記載したように実際に分析される実施態様を含むと理解されよう。しかしながら、上記の語句はまた、前記コントロールサンプルの前記リピドーマーカーに関する対応情報が単に文献から採用されているか、又は以前に決定、計算又は推論されているか、未だ決定、計算又は推論されていない実施態様も含むことは理解されよう。

10

【0052】

本明細書で用いられるように、“抗体”という用語にはモノクローナル及びポリクローナル抗体、全抗体、抗体フラグメント、及び前記脂質と特異的結合を示す抗体サブフラグメントが含まれる。したがって、適切な“抗体”は任意のクラスの完全な免疫グロブリン（例えばIgG、IgM、IgA、IgD、IgE）、二重又は多重抗原若しくはエピトープ特異性を有するキメラ抗体若しくはハイブリッド抗体、又はフラグメント（例えばF(ab')₂、Fab'、Fabなど（ハイブリッドフラグメントを含む））であり得る。前記には、さらにまた任意の免疫グロブリン又は任意の天然、合成若しくは遺伝的操作タンパク質（特異的抗原と結合して複合体を形成することによって抗体のように機能する）が含まれる。“抗体”という用語は、抗体の抗原結合フラグメント（例えば単鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')₂、Fdフラグメント、Fvフラグメント及びdAbフラグメント）を完全な抗体と同様に包含する。例えば、Fab分子は、遺伝的に形質転換した大腸菌（E. Coli）のような宿主で発現させてアッセムリングすることができる。ラムダベクター系は、したがってその前に存在した抗体を生成する該当物の潜在的多様性と等価であるか又はそれを超える潜在的多様性を有するFab'の集団を発現させるために利用することができる（以下を参照されたい：Huse WD, et al., Science 1989, 246:1275-81）。そのようなFab'は“抗体”の定義に含まれる。抗体のように機能し、特異的抗原と特異的に結合するある分子（抗体フラグメント又はサブフラグメントを含む）の能力は、例えば結合パートナーとして問題の抗原を用いて、当分野で公知の結合アッセイによって決定することができる。

20

30

【0053】

本発明の脂質に対する抗体は当業者に周知の方法で調製することができる。例えばマウスをアジュバントとともに脂質で免疫することができる。2週間間隔で3回免疫を実施し、1週おきに血清の抗体力価について検査採血を実施したマウスから脾臓細胞をプールとして採集する。脾臓細胞は3つのアリコットとして調製し、それらを融合実験に直ちに使用するか、又は将来の融合に使用するために液体窒素で保存する。

続いて文献（Stewart & Fuller, J. Immunol. Methods 1989, 123:45-53）の方法にしたがって融合実験を実施する。モノクローナル抗体（MAb）分泌物について、前記脂質で被覆した96ウェルのELISAプレートで酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）によって、ハイブリッドが増殖しているウェルの上清をスクリーニングする。ELISA陽性培養を制限希釈によってクローニングし、典型的には2回の連続クローニング実験後に単一コロニーから樹立されたハイブリドーマが得られる。

40

【実施例1】

【0054】

材料と方法

この試験は、心脈管系疾患の疫学に関する大規模予想試験であるLURIC調査の部分コホートである。LURICデータベースは、3,000人を超える患者の臨床情報（基準時冠状動脈血管造影を含む）、臨床的に用いられるバイオマーカーデータ及び例えば追跡期間（3年間）の間のCVD死亡率データもまた含んでいる。このバイオマーカー試験では、本発明者らは、CVDのために追跡中に死亡したCAD症例（n = 62）を安定的なCADを示す患者（n = 173）

50

と比較した。血管造影写真で有意なアテローム性動脈硬化症レベルを示すが追跡中にCVD関連死を示さなかった対象者をコントロールとして用いたが、一方、前記症例グループは基準時に血管造影により同様に有意なアテローム性動脈硬化症を示し、さらに急性心脈管系事象のために追跡中に死亡した。統計解析は、スタチンで治療されなかった症例 (n=48) 及びコントロール (n=128) でも別個に実施した。臨床に関する特徴は表1に記載される。

表1：リポドミクスにより解析したLURIC患者の背景特徴

変数	コントロール(n=173)	症例 (n=62)
年齢 (平均)	60	67
LDL-C (mg/dL)	122	117.5
HDL-C (mg/dL)	37.2	35.3
DM2患者	62 (36%)	36 (58%)
高血圧患者	101 (58%)	39 (63%)
脂質低下剤使用者	49 (28%)	14 (23%)
喫煙者 (喫煙又はサンプル採取前3年以内に禁煙)	46 (27%)	8 (13%)

症例の定義：全ての症例が、冠状動脈血管造影で有意な血管の異常 (> = 20% 狭窄) を示し、全員が追跡中にCVDのために死亡した。

コントロールの定義：全てのコントロールが冠状動脈血管造影で有意な血管の異常 (> = 20% 狭窄) を示したが、追跡調査中にCVDのために死亡することはなかった。

【実施例2】

【0055】

分析方法

質量分析によるリポドミクス：

縦列質量分析と一組みにした直接注入 (すなわちショットガンリポドミクス) 及び2つの液体クロマトグラフィー縦列質量分析 (LC-MS/MS) アプローチ (すなわちセラミド及びセレブロシドのリポドミクス並びにガングリオシドのリポドミクス) を用い、ヒト血清、血漿及び頸動脈斑で分子性脂質種を分析することによって、冠状動脈疾患 (CVD) リスクの脂質バイオマーカーを同定した。利用した方法は特に以下の定量のために最適化した：分子性コレステリルエステル (CE)、ホスファチジルコリン (PC)、リゾホスファチジルコリン (LPC) 及び他のリゾリン脂質 (LPL)、エーテル結合ホスファチジルコリン (PC O) 及び他のエーテル結合リン脂質 (PL O)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルグリセロール (PG)、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジン酸 (PA)、ジアシルグリセロール (DAG)、セラミド (Cer)、グルコシルセラミド (GlcCer) 及びラクトシルセラミド (LacCer)。

以下の物質を本方法にしたがって用いた。HPLC又はLC-MS等級のクロロホルム、メタノール、水、アセトニトリル、ギ酸、メタノール、イソプロパノール、酢酸アンモニウム、酢酸、塩化カリウム、及びブチル化ヒドロキシトルエン (BHT) はシグマ アルドリッチ (St. Louis, MO, USA) から購入した。

HPLCカラム (Acquity BEH C18、2.1 x 50mm、内径1.7 µm) はウォータース (Waters; Milford, MA, USA) から購入した。HPLCプレカラム (Widapore C18、4 x 2.0mm) はフェノメネクス (Phenomenex; Torrance, CA, USA) から購入した。抽出に用いた全ての実験室器具はクロロホルム耐性であった。エーロゾル耐性フィルターチップ (Molecular BioProducts)、並びにエッペンドルフの2mLセーフロックチューブ、96ウェルツインテック (twin.tec) PCRプレート、及びピアス-イット-ライト (Pierce-it-lite) サーモシーリングフォイルはVWRインターナショナル (VWR International; West Chester, PA, USA) から購入した。CO-REフィルターチップ及び96ウェルの2mLワットマンユニプレートはハミルトン・ロボティクス (Hamilton Robotics; Bonaduz, Switzerland) から購入した。合成脂質標

10

20

30

40

50

準物はアバンチポラーリピド (Avanti Polar Lipids ; Alabaster, AL, USA) 及びマトレヤ (Matreya ; Pleasant Gap, PA, USA) から購入した。

【 0 0 5 6 】

脂質は以下のプロトコルにしたがってクロロホルム : メタノールで抽出した。データの標準化及び内因性脂質定量のために、既知量の非内在性合成内部標準物でサンプルをスパイクした。ショットガンリピドミクス分析では ; LPC 17:0、PC 17:0/17:0、PA 17:0/17:0、PE 17:0/17:0、PG 17:0/17:0、PS 17:0/17:0、DAG 17:0/17:0、D6-CE 18:0、セラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは ; Cer d18:1/17:0、D3-LacCer d18:1/16:0及びD3-GlcCer d18:1/16:0を内部標準物として用いた。抽出後にスパイクした非内在性合成外部標準物を定量コントロールのために用いた。標準物のストック溶液は、適切に秤量した各標準物をクロロホルム : メタノール (2 : 1 (v : v)) に溶解して調製し、最終濃度500 µMを得た。標準物ストックの各々を含む内部標準混合物を作製し脂質抽出で用いた。

サンプル及び各抽出バッチのための品質コントロールサンプルを氷上で融解した。クリオボックスを用いて頸動脈斑サンプルを氷上で秤量し、水に70%の氷冷メタノール中で均質化した。ミキサーミル301テフロン(商標)アダプターは-20 に維持した。均質化はミキサーミル301 (Retch GmbH, Germany) で2 - 15分間、15 - 25Hzで実施した。

【 0 0 5 7 】

ヒトサンプルの脂質抽出は、ハミルトン (Hamilton) MICROLA STAR系 (Hamilton Robotics, Switzerland) を用い自動化態様で実施した。よく混合したサンプルを、氷冷メタノール及び0.1% BHTを含む96ウェル2mLワットマンユニプレートに分注した。5 µLの血清及び血漿、並びに30 µLの頸動脈斑をショットガンリピドミクス並びにセラミド及びセレブロシドのリピドミクスのために用い、さらに100 µLの血清及び血漿、並びに200 µLの頸動脈斑をガングリオシドのリピドミクスのために用いた。抽出プロトコルの各工程後のサンプルを十分に混合した。抽出は、適切な体積の内部標準混合物及びクロロホルムを、さらにガングリオシドのリピドミクスの場合にはメタノール及び水を添加することによって室温で進行させた。ショットガンリピドミクス並びにセラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは、有機相分離は、20mMの酢酸の添加及び500 x gで5分間の遠心分離によって促進した。有機相を新しい96ウェル2mLワットマンユニプレートに移した。残りの水含有相は適切な体積のクロロホルムを加え続いて遠心分離することによって洗浄した。前記2つの有機相をプールし、N₂下で乾燥するまで蒸発させた。続いて、合成外部標準物を含むクロロホルム : メタノール (1 : 2 (v : v)) に脂質抽出物を再溶解した。ガングリオシドのリピドミクスでは、十分に混合してから30分間2000 x gで遠心分離した後上清を収集した。残りのペレットを適切な体積の水及びクロロホルム : メタノール (1 : 2 (v : v)) で再抽出し、上記と同じ方法で上清を収集した。水を添加しサンプルチューブを逆さまにして、プールした上清を溶媒分配に付した。30分間2000 x gで遠心分離した後上部相を収集した。下部相は塩化カリウムで十分に再抽出し、生じた上部相を上記に記載したように収集した。上部相をプールし、N₂下で乾燥するまで蒸発させた。続いて前記脂質抽出物をクロロホルム : メタノール (1 : 2 (v : v)) に再溶解した。MS分析の前に前記抽出物を-20 にて2 mLセーフロックエッペンドルフチューブで保存した。必要な体積の脂質抽出物をエッペンドルフ96ウェルツインテックPCRプレートに分注し、前記プレートを実用アルミホイルでヒートシールして蒸発を防いだ。

【 0 0 5 8 】

ショットガンリピドミクスでは、脂質抽出物は、自動ナノフローイオン源 (NanoMate HD, Advion Biosciences) を装備したハイブリッド三重四極子/線状イオントラップ (hybrid triple quadrupole/linear ion trap) 質量分析計 (QTRAP 5500, AB Sciex) により分析した。前記装置は陽イオン及び陰イオンモードで作動させた。陽イオンでは、スプレー電圧は1.0から1.4kVに設定し、陰イオンモードでは-1.0から-1.4kVに設定した。ガス圧は0.3 - 0.8psiを用い、インターフェースヒーターは60 に設定した。衝突エネルギー (CE) 及び脱クラスターポテンシャル (DP) は、合成標準物を用いて各脂質クラスについて最適化した。質量分析計は、スキャン速度200Da/sを用いてユニット解析モードで作動させ

10

20

30

40

50

た。分子性脂質は、多重前駆体イオンスキニング (MPIS) 及びニュートラルロススキニング (NLS) を用い陽イオン及び陰イオンモードの両方で分析した。用いた前駆体イオン並びに陽性モード及び陰性モードのニュートラルロスキャンは表2に要約される。

【 0 0 5 9 】

表2：ショットガンリピドミクス

脂質クラス	特徴的フラグメント	PIS 又はNL [M+H] ⁺ (m/z)	
PC/SM/LPC	ホスホリルコリン	184.1	
DAG	FA 14:1	283.25	
DAG	FA 14:0	285.25	
DAG	FA 16:2	309.25	
DAG	FA 16:1	311.25	
DAG	FA 16:0	313.25	10
DAG	FA 17:0	327.25	
DAG	FA 18:3	335.25	
DAG	FA 18:2	337.25	
DAG	FA 18:1	339.25	
DAG	FA 18:0	341.25	
DAG	FA 20:5	359.25	
DAG	FA 20:4	361.25	
DAG	FA 20:3	363.25	20
DAG	FA 20:2	365.25	
DAG	FA 20:1	367.25	
CE	コレスタジエン	369.35	
d6-CE	d6-コレスタジエン	375.35	
DAG	FA 22:6	385.30	
DAG	FA 22:5	387.30	
DAG	FA 22:4	389.30	30
DAG	FA 22:3	391.30	
PE/PE-O	ホスホリルエタノールアミン	NL 141.0	
PS	ホスホリルセリン	NL 185.0	
PG	ホスホリルグリセロール+NH ₄	NL 189.0	
PI	ホスホリルイノシトール+NH ₄	NL 277.1	
脂質クラス	特徴的フラグメント	PIS又はNL [M-H] ⁻ (m/z)	
PA/PG/PS/PI	グリセロホスフェート-H ₂ O	153.000	
PC/LPC	ホスホリルコリン	168.000	40
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:1	169.100	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:0	171.100	

【 0 0 6 0 】

PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:1	183.100	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:0	185.200	
PE	ジリゾPE-H ₂ O	196.000	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:1	197.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:0	199.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:1	211.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:0	213.200	10
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:2	223.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:1	225.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:0	227.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:2, O-16:2	237.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:1, O-16:1	239.200	
PI	PI-H ₂ O	241.000	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:0	241.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:2	251.200	20
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:1	253.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:0	255.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5-CO ₂	257.200	
PC/LPC	D3-FA 16:0	258.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4-CO ₂	259.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:2	265.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	O-18:2	265.300	30
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:1	267.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:0	269.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:3	277.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:2	279.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:1	281.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:0	283.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5-CO ₂	285.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4-CO ₂	287.300	40
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:2	293.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:1	295.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:0	297.300	

PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5	301.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4	303.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:3	305.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:2	307.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:1	309.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:0	311.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:6	327.200	10
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5	329.200	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4	331.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:3	333.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:2	335.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:1	337.300	
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:0	339.300	
SGalCer	HSO ₄	96.9	
PS	セリン-H ₂ O	NL 87.1	20

【 0 0 6 2 】

セラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を以下の態様で実施した。クロマトグラフィーの装置は以下から成っていた：CTC HT C PALオートサンプラー（CTC Analytics AG, Switzerland）、レオスアレグロ（Rheos Allegro）UHPLCポンプ（Flux Instruments AG, Switzerland）、外部カラムヒーター（セラミド及びセレブロシドのリピドミクスのためには60℃、ガングリオシドのリピドミクスのためには45℃に設定）、及びインライン・プレカラム付きアキュティ（Acquity）BEH C18カラム。各々10μLの抽出サンプルを分析用カラムが続くプレカラムに注入し、質量分析計に流速500μL/分でデリバーした。セラミド及びセレブロシドリピドミクスでは、脂質分析物の分離には溶媒A（0.1%ギ酸を含むHPLC等級の水に10mMの酢酸アンモニウムを含む）及び溶媒B（0.1%のギ酸を含むアセトニトリル：イソプロパノール（4:3（v:v））中の10mM酢酸アンモニウム）によるグラディエントを用いた。グラディエントは以下の態様で構築した：0分 - 65% B；2分 - 65% B；2.5分 - 75% B；17.5分 - 100% B；22.5分 - 100% B；22.6分 - 65% B；25分 - 65% B。

脂質抽出物はHPLC-MS/MSにより分析した。MS分析は、ターボVTMイオン源（4000 QTRAP, AB Sciex）を装備したハイブリッド三重四極子/線状イオントラップ質量分析計で実施した。装置は陽性イオン及び陰性イオンモードで作動させた。イオン源電圧は、セラミド及びセレブロシドのリピドミクスについては5,500Vに、ガングリオシドのリピドミクスについては-4500Vに設定し、さらに供給源温度は400℃に設定した。衝突エネルギー（CE）及び脱クラスターポテンシャル（DP）は、合成標準物を用いて各脂質クラスについて最適化した。各スキャンについて20秒の残存（dwell）時間を用いた。多重反応モニタリング（MRM）スキャンモードを用いた。各脂質種のMRM遷移は表3に要約される。

【 0 0 6 3 】

表3：セラミド及びセレブロシドのリピドミクス

脂質	[M+H] ⁺ (m/z)	生成物 [M+H] ⁺ (m/z)	
Cer(d18:0/16:0)	540.5	266.25	
Cer(d18:0/18:0)	568.6	266.25	
Cer(d18:0/20:0)	596.6	266.25	
Cer(d18:0/22:0)	624.6	266.25	
Cer(d18:0/24:0)	652.7	266.25	
Cer(d18:0/24:1)	650.6	266.25	
Cer(d18:0/26:0)	680.7	266.25	10
Cer(d18:0/26:1)	678.7	266.25	
Cer(d18:1/16:0)	538.5	264.25	
Cer(d18:1/18:0)	566.5	264.25	
Cer(d18:1/20:0)	594.6	264.25	
Cer(d18:1/22:0)	622.6	264.25	
Cer(d18:1/24:0)	650.6	264.25	
Cer(d18:1/24:1)	648.6	264.25	20
Cer(d18:1/26:0)	678.7	264.25	
Cer(d18:1/26:1)	676.7	264.25	
GlcCer(d18:0/16:0)	702.6	266.25	
GlcCer(d18:0/18:0)	730.6	266.25	
GlcCer(d18:0/20:0)	758.6	266.25	
GlcCer(d18:0/22:0)	786.7	266.25	
GlcCer(d18:0/24:0)	814.7	266.25	
GlcCer(d18:0/24:1)	812.7	266.25	30
GlcCer(d18:0/26:0)	842.7	266.25	
GlcCer(d18:0/26:1)	840.7	266.25	
GlcCer(d18:1/16:0)	700.6	264.25	
GlcCer(d18:1/18:0)	728.6	264.25	
GlcCer(d18:1/20:0)	756.6	264.25	
GlcCer(d18:1/22:0)	784.7	264.25	
GlcCer(d18:1/24:0)	812.7	264.25	40
GlcCer(d18:1/24:1)	810.7	264.25	
GlcCer(d18:1/26:0)	840.7	264.25	

GlcCer(d18:1/26:1)	838.7	264.25	
LacCer(d18:1/16:0)	862.6	264.25	
LacCer(d18:1/18:0)	890.7	264.25	
LacCer(d18:1/20:0)	918.7	264.25	
LacCer(d18:1/22:0)	946.7	264.25	
LacCer(d18:1/24:0)	974.7	264.25	
LacCer(d18:1/24:1)	972.7	264.25	10
LacCer(d18:1/26:0)	1002.8	264.25	
LacCer(d18:1/26:1)	1000.8	264.25	
LacCer(d18:0/16:0)	864.6	266.25	
LacCer(d18:0/18:0)	892.7	266.25	
LacCer(d18:0/20:0)	920.7	266.25	
LacCer(d18:0/22:0)	948.7	266.25	
LacCer(d18:0/24:0)	976.7	266.25	
LacCer(d18:0/24:1)	974.7	266.25	20
LacCer(d18:0/26:0)	1004.8	266.25	
LacCer(d18:0/26:1)	1002.8	266.25	
Cer(d18:1/16:0)-OH	554.5	264.25	
Cer(d18:1/18:0)-OH	582.5	264.25	
Cer(d18:1/20:0)-OH	610.6	264.25	
Cer(d18:1/22:0)-OH	638.6	264.25	
Cer(d18:1/24:0)-OH	666.6	264.25	30
Cer(d18:1/24:1)-OH	664.6	264.25	
Cer(d18:1/26:0)-OH	694.7	264.25	
Cer(d18:1/26:1)-OH	692.7	264.25	
IS D3-LacCer d18:1/16:0	865.6	264.25	
IS D3-GluCer d18:1/16:0	703.7	264.25	
IS Cer d18:1/17:0	552.5	264.25	
ES Cer d17:1/18:0	552.5	250.25	

40

【 0 0 6 4 】

データ処理は以下の態様で実施した。内在性標準物を用い、さらに利用可能な場合は情報依存獲得 (Information Dependent Acquisition (IDA)) 実験によって、まず初めに保持時間 (LCモード) 及び各ピークの同定を実施した。未加工データを自動化態様で検出されたピークおよび保持時間 (LC態様) にしたがって処理した。実際の脂質ピークからバックグラウンドノイズを分離するために厳格なカットオフを用いた。各サンプルを管理し、厳格な許容基準を満たすときのみ受け入れた。検出ピークのピーク面積カウント (cps) を対応する脂質名のリストに転換した。脂質はそれらの対応する内部標準物並びにサンプル体積又は組織重量に対して標準化し、それらの濃度を回収した。

40

いくつかの品質コントロールをリピドミクス分析で用いた。合成または単離標準物を用いた検度線はサンプルの分析前に得た。合成標準物は用途に応じて選択し、内在性脂質又は問題の分析物質と同様な特性を有していた。検度線は、予想される定量範囲をカバーする、最小限5つの標準物点から成っていた。標準物無しで抽出したサンプル及びマトリックス無しで抽出した標準物を検度線と一緒に加えた。

検度線を用いて、モニターされる各脂質クラスについて動力的定量範囲、例えば直線的定量限界を決定した。用いた内部標準物が内在性脂質と同じ態様で反応するとき、それらを内在性脂質種の定量に用いた。検度線は、内在性脂質の定量に用いた同じ内部標準物を基準にした。

脂質を抽出した各サンプルで、合成内部標準物 (IS) と対応する抽出後スパイクした外部標準物 (ES) との比を決定した。内部標準物と外部標準物とのピーク面積 (cps) 比 (IS/ES) を、全サンプルに対する変動係数 (CV) の計算に用いた。IS/ES比は脂質抽出回収の計算を可能にした。

装置コントロール (IC) は各試験の最初、中間点及び最後に加えた。分析されるICサンプルは、装置の性能をモニターするため (すなわちアッセイ内及びアッセイ間変動をモニターするため) に抽出される参照血漿及び標準物セットであった。

各プラットフォームについて、厳格なカットオフを実際の脂質ピークからバックグラウンドノイズを分離するために用いた。各サンプルを管理し、厳格な許容基準を満たしたときのみ受け入れた。検出されたピークの質量およびカウントを対応する脂質名のリストに転換した。脂質をそれらの対応する内部標準物及びサンプル体積に対して標準化し、それらの濃度を回収した。

【0065】

統計解析：

コントロール群と症例群との間の脂質濃度の百分率変動は以下のように計算した：

$$100 \times (\text{症例群のABG[C]} - \text{コントロール群のABG[C]}) / \text{コントロール群のABG[C]}$$

統計的有意は標準的な t 検定の p 値を基準にして割り当てた。

さらにまた、最良の症例をコントロールから分離する脂質分子及び濃度カットオフを見つけるためにROC曲線を用いた。選択性は、症例総数で割った正しく特定された症例数として算出される。特異性は、コントロール総数によって割った正しく特定されたコントロール数として算出される。選択性及び特異性は、各脂質濃度、脂質対脂質比及び脂質対臨床濃度比について計算した。

【実施例3】

【0066】

倫理：

LURIC調査は、“Landesärztekammer Rheinland-Pfalz” (Mainz, Germany) の倫理管理委員会により承認された。書面によるインフォームドコンセントが各参加者から得られた。

結果：

このLURIC調査の部分コホートでは、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール濃度を含む古くから用いられているバイオマーカーは両グループで実質的に同一であり、したがってこの試験ではCVD関連死亡率に関して予測性ではなかった。

多くのリピドマーカーがCVD死の重要な予測因子であるように思われた (表4-13)。合計151の分子性脂質を定量した。重要な予測因子を、利用可能な時には各カテゴリーから最上位50の候補物質を基準にして選択した。分子性脂質濃度を基準にしてバイオマーカー候補物質を表4、7、10及び13に提示する。候補物質は以下の基準にしたがって選択した：t検定のp値 < = 0.05又は感度 = > 60%及び特異性 = > 70%。古くから用いられている臨床化学から、アポリタンパク質A1及び総コレステロールだけが、p値が0.05より低く統計的有意に達したが、%変動はコントロールと症例の間で10%未満であり、他の臨床値は全く統計的有意を示さなかった。新規なリピドバイオマーカーの予測値は、それらのレベルが別個の脂質-脂質比又は脂質-臨床比として表されるときに増加した (例えば

LDL-C又はHDL-C)。上位バイオマーカー候補物質は表13に提示される。利用可能な時には、各カテゴリから上位の候補物質を以下の選択基準により選択した：t検定のp値 < = 0.05並びに感度 = > 60%及び特異性 = > 70%。

【0067】

詳細な分子性脂質解析の重要性

質量分析による脂質解析の最近の進展は、臨床コホートの解析に要求される高い処理能力及び高品質で複雑なリピドームをそれらの分子性脂質種レベルにまで分解することを可能にした。この方法の高い感度及び特異性の結果として、わずかなサンプル量のリピドーム全体の解析が実行可能になった。本技術は種々の総量組成を有する脂質を同定することができるが（すなわちホスファチジルコリン（PC）34:1）、より重要なことは、分子性脂質種の同定である（例えばPC16:0/18:1）。後者の分析では、脂肪酸のタイプ及び個々のPC分子を構成するグルセロール骨格と結合するそれらに位置に関する情報が得られる。

極めて洗練された実験によって、シンザワ-イトーと共同研究者のセミナー研究は、チトクロームcオキシダーゼにおける酸素転移メカニズムは、グリセロール骨格のそれぞれsn-1及びsn-2位にパルミチン酸及びパクセン酸を有する特異的なホスファチジルグリセロール分子性脂質を要求することを示した（Shinzawa-Itoh K, Aoyama H, Muramoto K et al: Structures and physiological roles of 13 integral lipids of bovine heart cytochrome c oxidase. EMBO J 2007, 26:1713-1725）。他の研究とも一致して、前記の研究は、脂質構造が生物学的作用の必須の決定因子であることを疑う余地なく示している。したがって、分子性リピドミクスはバイオマーカー発見に必須である。図1は、2つのPC及びLacCer分子のバイオマーカーとしての価値を比較することによって、LURICコホートにおけるCVD死亡率の予測で分子性脂質データの重要性を示している。当該データは、LacCer(d18:1/20:0)は重要なCVD予測因子であるが、LacCer(d18:1/18:16:0)はバイオマーカーとして低い潜在能力しか持たないことを明らかにした。さらにまた、2つのPC分子、PC(18:0/20:4)及びPC(18:0/16:0)はCVD合併症に対して反対ですらある作用を有する。したがって、問題の脂質クラスについて常に全ての脂質種を同定及び定量することが必要である（前記クラスにはコレステロールエステル、種々のリン脂質クラス、セラミド、セラプロシド（ラクトシルセラミド、グリコシルセラミド）及びガングリオシドが含まれるが、ただしこれらに限定されない）。

【0068】

表4：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質。負の相関関係について脂質名、p-値及び%変動が提示される。表4aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表4bに列挙される。

4a) LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質

脂質名	p-値	%変動	
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)	0,00008	29,52421	
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541	
LacCer(d18:1/18:0)	0,00094	26,78692	
Cer(d18:1/18:0)	0,00177	23,30373	
Cer(d18:1/20:0)	0,00302	17,32385	
LacCer(d18:1/24:1)	0,00361	24,72456	
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00571	49,89286	10
PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,00670	49,99084	
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00670	49,99084	
Cer(d18:1/24:1)	0,01142	14,88898	
総LacCer	0,01669	13,83938	
PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)	0,02899	40,93773	
LacCer(d18:1/24:0)	0,04425	15,80958	
PC O-32:0 (KDdiA-PC)	0,04546	17,40815	
GlcCer(d18:1/18:0)	0,04913	12,83156	
負の相関関係			
総PC	0,00011	-16,07367	20
PC 16:0/20:4	0,00077	-18,06547	
総LPC	0,00126	-17,02070	
CE 14:0	0,00181	-22,73309	
PC 16:0/20:3	0,00191	-18,78110	
Cer(d18:0/24:0)	0,00254	-27,27562	
PC 18:0/20:4	0,00303	-16,02110	
CE 20:3	0,00312	-19,02446	
CE 17:1	0,00694	-16,90145	
PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664	
PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002	30
Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263	
PC 16:0/22:6	0,01180	-16,65050	
LPC 18:1	0,01457	-14,45827	
SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,01920	-14,02360	
CE 16:0	0,02427	-10,63490	
総CE	0,02745	-11,83333	
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0,02784	-13,83715	
PC 18:1/18:2	0,03666	-10,83371	

40

【 0 0 6 9 】

4b) LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質

脂質名	p-値	%変動	
正の相関関係			
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357	
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550	
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154	
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606	
LacCer(d18:1/22:0)	0,00048	25,61851	
LacCer(d18:1/18:0)	0,00144	29,19850	
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279	
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00432	33,81177	10
Cer(d18:1/22:0)	0,00473	18,32126	
PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,00590	32,17190	
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00590	32,17190	
総DAG	0,00794	31,67365	
Cer(d18:1/16:0)	0,00952	16,71359	
総Cer	0,00932	15,44601	
総LacCer	0,01105	16,00541	
LacCer(d18:1/24:0)	0,01989	19,85622	
GlcCer(d18:1/20:0)	0,02288	17,74772	20
PC O-32:0 (KDDiA-PC)	0,02467	22,23265	
GlcCer(d18:1/18:0)	0,02584	16,12961	
GlcCer(d18:1/24:1)	0,03290	18,89331	
GlcCer(d18:1/26:1)	0,04702	17,52675	
Cer(d18:1/26:1)	0,04802	13,59618	
負の相関関係			
総PC	0,00921	-12,44220	
CE 14:0	0,01090	-21,01258	
CE 20:3	0,02157	-16,03606	
CE 17:1	0,02204	-15,93952	30
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966	
PC 18:0/20:4	0,03376	-13,60917	
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004	
総LPC	0,03443	-12,91576	
PC 16:0/20:3	0,04337	-13,43056	

【 0 0 7 0 】

表5：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質対脂質比。正及び負の相関関係の両方について脂質名、p-値及び%変動が提示される。表5aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表5bに列挙される。
5a) LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	p-値	%変動	
正の相関関係			
GlcCer(d18:1/26:0)/総CE	0,000000	12,8050228	
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,000000	29,5576923	
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	0,000000	26,0723978	
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	0,000000	26,0723978	
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	0,000000	28,7826715	
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,000000	38,6612692	
PC 16:0/16:0/総PC	0,000000	26,1328496	
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	55,3076855	10
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	52,6701270	
Cer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	40,0940286	
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	0,000000	53,5855166	
Cer(d18:1/18:0)/総PC	0,000000	48,2586905	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	65,7060860	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,000000	34,2415459	
PS O-18:0/18:2-アルケニル (PS O-18:1/18:2-アルキル)/総P S O	0,000000	18,7146206	
総LacCer/総PC	0,0000001	40,0389043	20
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,0000001	39,6033049	
Cer(d18:1/22:0)/総PC	0,0000001	31,3604924	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,0000001	55,6619154	
LacCer(d18:1/22:0)/総PC	0,0000001	48,7385500	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000001	57,2475183	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000002	53,4975004	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	56,3125345	
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	58,4642532	
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000002	42,5755107	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,0000004	50,6042672	30
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,0000004	37,9852355	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	46,3528827	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000004	49,6378601	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	42,1348344	
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,0000005	55,4207048	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,0000005	40,7129933	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000005	44,8451813	
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,0000006	50,0860210	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000006	35,2897482	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,0000007	47,4807020	40
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	0,0000007	37,5873387	
総Cer/総PC	0,0000007	28,8638001	
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,0000007	46,2204972	
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,0000007	47,3110220	

【 0 0 7 1 】

LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000007	55,5925567
LacCer(d18:1/24:1)/総PC	0,0000008	56,5726916
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,0000008	38,3563305
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,0000013	39,6802706
LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000013	57,8428560
LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000014	45,2070855
LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3	0,0000014	50,7183795
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000016	40,1833717
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2	0,0000017	46,5169450
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,0000018	33,7513783

10

負の相関関係

Cer(d18:0/22:0)/総CE	0,0000000	-11,7767698
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,0000000	-18,9531828
Cer(d18:0/24:1)/総CE	0,0000000	-1,2444181
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000000	-35,9591235
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	-36,1288066
CE 18:3/総Cer	0,0000021	-30,3105704
CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,0000028	-30,4716021
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000028	-44,3063424
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000034	-28,1216690
CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000036	-38,5094276
CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000036	-38,5094276
CE 18:3/総LacCer	0,0000037	-34,1308012
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,0000037	-33,6203392
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000040	-41,6604394
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,0000049	-31,4531758
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000059	-40,8329837
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000059	-40,8329837
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000064	-32,1886967
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	-36,5400374
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000076	-29,9054883
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,0000079	-32,5598715
CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,0000082	-38,1543108
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000087	-35,4631184
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,0000087	-36,4665498
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,0000101	-30,6595286
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000114	-37,4226868
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000114	-37,4226868
CE 18:3/PC O-34:1	0,0000122	-33,4941413
CE 18:3/総CE	0,0000151	-20,2882080

20

30

40

【 0 0 7 2 】

PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000154	-29,5280580	
PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000154	-29,5280580	
PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000155	-23,7129392	
PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000155	-23,7129392	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149	
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	0,0000174	-37,1525849	
LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000175	-30,3450779	
LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000175	-30,3450779	
CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,0000186	-24,8594478	
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000188	-19,2509390	10
CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)	0,0000221	-35,5601491	
CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)	0,0000326	-37,4416706	
CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル (PS O-16:1/18:1-アルキル)	0,0000326	-34,1672013	
CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	0,0000331	-27,4645341	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000377	-28,0899033	
LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000391	-35,6188222	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)	0,0000446	-34,6695918	
総LPC/総LacCer	0,0000469	-26,0881987	20

【 0 0 7 3 】

5b) LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名 正の相関関係	p-値	%変動	
GlcCer(d18:1/26:0)/総CE	0,000000	13,329316	
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,000000	35,356592	
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	0,000000	26,426208	
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	0,000000	26,426208	
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	0,000000	29,590682	30
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,000000	43,040800	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,000000	46,504629	
Cer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	46,216544	
PC 16:0/16:0/総PC	0,000000	28,139641	
総DAG/総LPC	0,000000	57,426180	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704	
Cer(d18:1/18:0)/総PC	0,000000	53,769121	
Cer(d18:1/22:0)/総PC	0,000000	34,704834	40
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	47,860118	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788	
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	55,686130	

【 0 0 7 4 】

Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	61,943925	
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	53,941480	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,000000	35,646899	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,000000	44,382440	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	61,224227	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	52,891307	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,000001	42,115354	
Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4	0,000001	36,949978	
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,000004	47,396000	
SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O	0,000004	39,660537	10
PC O-32:0 (KDDiA-PC)/総PC O	0,000005	46,418572	
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,000005	37,704904	
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,000005	40,092181	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1	0,000005	38,720001	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,000006	44,307054	
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	0,000006	50,539560	
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,000006	44,664936	
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,000006	54,563687	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000007	66,072520	20
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,000007	44,320399	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652	
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	37,291136	
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	0,000009	42,512740	
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC	0,000009	53,059092	
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC	0,000009	53,059092	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,000009	55,403274	
総Cer/総PC	0,000011	29,949121	
総LacCer/総PC	0,000012	37,815865	
総DAG/総PC	0,000012	57,897424	30
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,000012	49,427440	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788	
総DAG/総PC O	0,000014	52,258466	
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	0,000014	38,684740	
負の相関関係	p-値	%変動	
Cer(d18:0/22:0)/総CE	0,000000	-6,628640	
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,000000	-13,307278	
DAG 16:0/18:1/総DAG	0,000000	-17,305276	
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000000	-37,975733	
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000001	-23,257135	40
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563	
CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0,000004	-28,636879	
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000007	-30,787067	
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000008	-32,409429	

【 0 0 7 5 】

Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	-34,086320	
CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)	0,000017	-31,313949	
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,000017	-45,652383	
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,000019	-34,938575	
CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,000020	-27,626744	
CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,000022	-39,797182	
CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000023	-40,724368	
CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000023	-40,724368	
CE 18:3/PC O-34:1	0,000025	-36,379680	
CE 18:3/総DAG	0,000025	-40,454303	10
CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,000026	-31,169278	
CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0,000027	-23,500781	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000031	-38,447200	
CE 18:3/総Cer	0,000034	-30,424215	
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	-37,930990	
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	-37,930990	
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,000045	-40,925010	
PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000046	-31,467609	
PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000046	-31,467609	20
PC 16:0/20:4/総DAG	0,000046	-36,637600	
CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000047	-26,423623	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000051	-32,923442	
PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000051	-30,612669	
PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000051	-30,612669	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000052	-41,966868	
CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)	0,000062	-30,441023	
CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)	0,000062	-34,937892	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000077	-36,424116	
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,000078	-38,775015	30
PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000079	-31,649115	
PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000079	-31,649115	
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000082	-40,069396	
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000082	-40,069396	
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,000091	-30,775984	
Cer(d18:0/22:0)/総DAG	0,000096	-39,183597	
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,000101	-32,942871	
PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000106	-24,667433	
PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000106	-24,667433	
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,000109	-30,876034	40
CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000117	-35,001327	
PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000119	-29,825217	

【 0 0 7 6 】

表6：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質対臨床比。正及び負の相関関係の両方について脂質名及び臨床測定、p-値及びパーセンテージ変動が提示される。表6aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表6bに列挙される。

6a) LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	p-値	%変動
正の相関関係		
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,04967
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00000	41,46919
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	32,24669
LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00001	54,05564
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	32,96039
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00001	40,06643
Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00002	31,56099
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00002	37,03057
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00003	34,46408
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00003	25,23403
LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	52,60972
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	60,79934
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00004	29,83861
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00004	31,35691
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00005	38,87517
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00005	32,27486
LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	39,32664
LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00006	49,54525
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00007	41,61371
LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00007	36,35465
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	23,69633
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00008	37,38237
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00011	21,94547
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00011	27,12684
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00017	27,27914
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	0,00018	33,48550
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00018	36,33201
総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00022	38,52220
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00022	33,98045
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00022	33,69302
LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00024	29,19905
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00025	25,87122
PC O-32:0 (KDDiA-PC)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00029	48,31010
LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00031	31,95659
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00037	28,23304
総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00043	26,80115
LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00050	24,24011
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00052	20,79615
LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c	0,00061	27,84411
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00065	20,63257
PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00066	38,80785

【 0 0 7 7 】

PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00066	36,57664
Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00067	30,67863
LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00073	30,67436
PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDL コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00073	57,54661
LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00079	38,04132
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00083	28,51323
Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00085	36,16483
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00087	21,75165
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	0,00090	32,36387

10

負の相関関係

CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00016	-25,31907
CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00026	-23,67665
CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00052	-27,21759
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00054	-23,09816
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,00060	-31,33346
CE 18:3/アポA1/アポB	0,00068	-27,55825
CE 18:3/総-c/HDL-c	0,00070	-27,28733
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00072	-24,04060
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00181	-26,25271
CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,00241	-27,07756
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00281	-24,73116
Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c	0,00347	-27,84469
CE 14:0/総-c/HDL-c	0,00356	-23,22809
PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c	0,00364	-19,07121
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00375	-19,76414
総PC/LDL-c/HDL-c	0,00402	-21,24583
Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c	0,00502	-33,76759
総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00513	-12,91145
総PC/total-c/HDL-c	0,00535	-16,13350
CE 20:3/LDL-c/HDL-c	0,00547	-21,16631
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-15,39247
PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c	0,00682	-18,06323
Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c	0,00748	-29,05891
Total PC/total cholesterol (EDTA) (mg/dL)	0,00760	-10,60231
Cer(d18:0/22:0)/total-c/HDL-c	0,00765	-23,72182
PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c	0,00784	-22,56336
PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c	0,00794	-17,83335
CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00816	-17,44260
CE 20:3/総-c/HDL-c	0,00819	-17,34055
PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c	0,00828	-21,49898
CE 17:1/LDL-c/HDL-c	0,00832	-21,33179
CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00832	-20,55966

20

30

40

Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00848	-30,08563
LPC 18:2/LDL-c/HDL-c	0,00873	-21,70580
総LPC/LDL-c/HDL-c	0,00881	-20,39287
PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c	0,00947	-22,19538
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,01052	-22,39254
Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01094	-21,02661
CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01105	-15,18746
PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01131	-13,37554
総LPC/総-c/HDL-c	0,01183	-16,82334
LPC 18:2/アポA1/アポB	0,01189	-19,23316
PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01273	-15,11848
CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01456	-26,99397
Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,01507	-23,10073
CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01581	-29,68280
PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c	0,01581	-25,72002
CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01584	-23,45029
CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01619	-27,03163
LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01648	-17,26480

10

20

【 0 0 7 9 】

6b) LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	p-値	%変動
正の相関関係		
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	38,78716
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00000	35,29473
Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00000	44,87416
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	31,81230
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00000	41,46939
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	47,43498
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	26,21569
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	36,57029
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00001	29,03655
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	35,92744
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00002	45,88769
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00002	41,38147
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00002	43,58427
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00002	22,69184
総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,61436

30

40

【 0 0 8 0 】

LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,53680	
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00003	32,87649	
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	37,38060	
Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00004	44,64484	
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00004	35,19942	
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00005	24,23877	
LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	43,51653	
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	45,00931	
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00007	27,38505	
Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	50,71310	10
Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	36,69128	
LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00009	53,20068	
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00009	42,74199	
Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	0,00010	26,38965	
LacCer(d18:1/22:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00010	31,99739	
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00011	28,85911	
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00013	64,74061	
総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00015	21,06506	
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811	20
Cer(d18:1/16:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00016	27,48182	
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00017	41,35186	
Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00018	35,64759	
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00019	42,30922	
LacCer(d18:1/22:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00020	33,63345	
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00022	44,38352	
Cer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00023	42,34532	
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057	
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00035	24,82894	
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00039	32,11726	30
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	0,00040	37,19117	
Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00042	30,73655	
負の相関関係			
CE 18:3/アポA1/アポB	0,00213	-27,06449	
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00385	-21,63982	
CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-21,66212	
CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00593	-20,58905	
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00621	-21,44255	
CE 18:3/総-c/HDL-c	0,01166	-23,94433	
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,01395	-25,96634	40
CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01410	-22,13225	
CE 14:0/総-c/HDL-c	0,02379	-20,97683	
CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,03038	-22,86773	

Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03428	-21,10483
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03640	-16,53355
Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c	0,04122	-23,22174
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,04309	-19,71324
CE 14:0/アポA1/アポB	0,04354	-18,62921
CE 16:1/アポA1/アポB	0,04511	-23,73367

【 0 0 8 2 】

測定される脂質のバイオマーカーとして能力はまた、各脂質の感度及び特異性の値並びに他の脂質又はこれまでのバイオマーカー（例えばLDL-C及びアポリポタンパク質）に対するそれらの比率を計算することによって判定した。このROC曲線解析は、CVD合併症の予測について60%を超えるか、60%に等しい感度及び特異性を有する多数のバイオマーカー候補を明らかにした（表7-9）。

10

【 0 0 8 3 】

表7：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質

表7aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表7bに列挙される。

7a) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質

脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)	66,03774	63,70370	29,52421
総LacCer	63,15789	60,12270	13,83938
Cer(d18:1/24:1)	61,40351	60,12270	14,88898
負の相関関係			
総PC	71,92982	63,29114	-16,07367
PC 16:0/20:3	71,42857	60,75949	-18,78110
総LPC	70,17544	60,75949	-17,02070
PC 18:0/20:3	66,03774	63,05732	-17,20664
LPC 18:1	64,91228	60,12658	-14,45827
SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,79310	60,50955	-10,49341
Cer(d18:0/22:0)	61,40351	61,34969	-22,37263
PC 16:0/18:2	61,40351	60,12658	-8,30551
PC 16:0/22:6	60,37736	61,14650	-16,65050

20

30

【 0 0 8 4 】

7b) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質

脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)	70,45455	60,00000	29,52421
Cer(d18:1/24:1)	69,56522	60,34483	14,88898
Cer(d18:1/20:0)	65,21739	64,65517	17,32385
Cer(d18:1/22:0)	60,86957	62,93103	10,65433
GlcCer(d18:1/24:1)	60,86957	62,06897	12,75066
LacCer(d18:1/22:0)	60,00000	61,76471	22,75541
負の相関関係			
総PC	69,56522	61,60714	-16,07367
PC 16:0/20:3	64,44444	60,71429	-18,78110
SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,82979	60,71429	-10,49341
LPC 18:1	63,04348	60,71429	-14,45827
総LPC	63,04348	60,71429	-17,02070
PC O-40:3	60,97561	60,43956	-1,88354
PC 16:0/20:4	60,86957	60,71429	-18,06547

10

【 0 0 8 5 】

20

表8：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質対脂質比の表
表8aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表8bに列挙される。

8a) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	85,45455	70,66667	28,78267
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	80,39216	65,11628	57,24752
CE 18:2/CE 18:3	79,31034	60,37736	26,34366
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC	78,84615	61,24031	53,68111
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	78,84615	64,34109	55,30769
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	77,08333	60,15625	56,31253
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	75,92593	63,69427	48,79017
CE 16:0/CE 18:3	75,86207	60,37736	25,64615
LacCer(d18:1/20:0)/総SM	75,47170	60,60606	29,12486
Cer(d18:1/16:0)/総PC	75,00000	61,14650	32,91697
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	75,00000	63,05732	65,70609
Cer(d18:1/18:0)/Total LPC	75,00000	61,14650	45,10211
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	75,00000	62,42038	36,77357

30

40

【 0 0 8 6 】

Cer(d18:1/24:1)/総LPC	75,00000	63,05732	37,58734
Cer(d18:1/24:1)/総PC	75,00000	60,50955	38,66127
LacCer(d18:1/18:0)/総LPC	75,00000	60,13072	55,13308
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)	75,00000	62,60163	36,30844
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	75,00000	62,60163	36,30844
総Cer/総PC	75,00000	63,92405	28,86380
LacCer(d18:1/24:0)/総LPC	74,54545	61,94030	36,27249
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2	74,46809	60,31746	47,81762
PC 16:0/16:0/総PC	73,68421	65,18987	26,13285
Cer(d18:1/22:0)/総PC	73,21429	61,78344	31,36049
GlcCer(d18:1/20:0)/総PC	73,21429	60,50955	36,81380
LacCer(d18:1/16:0)/総LPC	73,21429	60,50955	26,35547
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	73,21429	61,43791	53,58552
LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	73,21429	60,00000	30,07361
総LacCer/総PC	73,21429	60,50955	40,03890
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	73,07692	62,01550	46,35288
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	73,07692	60,46512	47,48070
Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0	72,72727	62,22222	9,97951
LacCer(d18:1/22:0)/総LPC	72,72727	64,92537	41,61463
LacCer(d18:1/24:1)/総LPC	72,72727	60,44776	45,29327
PC O-18:0/18:2-alkyl/PC O-36:5	72,72727	61,18421	25,99402
PC O-32:0 (KDDiA-PC)/PC O-38:5	72,54902	61,36364	34,00112
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	72,22222	61,78344	41,72749
LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	66,41791	51,38070
LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	61,19403	39,48118
Cer(d18:1/24:1)/総CE	71,92982	61,39241	31,32927
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	71,92982	61,39241	38,61464
PC 16:0/18:2/総PC	71,92982	60,75949	8,88941
総LacCer/総PC O	71,92982	60,24845	17,49430
Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	71,42857	63,69427	30,55279
Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0	71,42857	61,14650	40,41256
Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	71,42857	61,78344	45,33865
GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	71,42857	60,50955	46,04915
LacCer(d18:1/24:1)/総PC O	71,42857	60,14493	21,09716
CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)	71,15385	60,14493	39,21301

10

20

30

【 0 0 8 7 】

40

負の相関関係

CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	84,90566	62,87879	-44,30634	
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	80,70175	60,12658	-35,95912	
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	80,70175	60,12270	-31,45318	
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	80,00000	64,34109	-41,66044	
CE 18:3/総CE	79,31034	61,00629	-20,28821	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	79,16667	61,40351	-23,71130	
CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	78,94737	61,39241	-33,84979	
CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	77,19298	61,39241	-36,17234	
CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	77,19298	60,38961	-37,93756	10
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	77,19298	60,75949	-33,62034	
LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,92308	63,56589	-34,40451	
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	76,78571	61,02941	-37,15258	
CE 16:1/CE 19:1	75,47170	60,86957	-66,77151	
CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	75,43860	61,39241	-39,42716	
CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)	75,43860	60,12658	-30,53235	
CE 16:1/総LacCer	75,43860	60,75949	-34,87060	
CE 18:3/PC 16:0/16:0	75,43860	60,00000	-30,47160	
CE 18:3/PS O-16:0/18:2-alkenyl	75,43860	60,64516	-38,50943	20
CE 18:3/PS O-16:1/18:2-alkyl	75,43860	60,64516	-38,50943	
CE 18:3/総LacCer	75,43860	63,29114	-34,13080	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	75,43860	66,25767	-32,40867	
CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	61,02941	-37,29505	
CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,29412	-36,84318	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	60,86957	-20,64622	
LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,24031	-35,61882	
総LPC/総LacCer	75,00000	61,78344	-26,08820	
LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)	74,54545	60,44776	-24,61533	
CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)	74,07407	60,25641	-24,94421	30
CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)	73,68421	60,12658	-36,48698	
CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,75949	-38,30453	
CE 16:1/PC 16:0/16:0	73,68421	60,64516	-29,10430	
CE 18:1/総LacCer	73,68421	60,12658	-20,87773	
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	73,68421	67,08861	-32,55987	
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	73,68421	61,39241	-30,65953	
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,39241	-28,12167	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,96319	-32,18870	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	73,68421	63,80368	-40,29603	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	65,64417	-36,12881	40
Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,73620	-40,34621	

【 0 0 8 8 】

CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	-39,47654
CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	-35,94789
CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,50000	-35,91095
CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル (PS O-16:1/18:1-アルキル)	73,21429	60,64516	-34,16720
Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	60,00000	-31,24173
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,85714	-37,02872
LPC 16:0/総LacCer	73,21429	61,78344	-24,37341
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer	73,21429	61,14650	-13,97590
Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH))	72,91667	60,00000	-44,87505
LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)	72,72727	67,16418	-27,47521
CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)	72,22222	60,52632	-27,90709

10

【 0 0 8 9 】

8b) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	97,82609	62,50000	26,42621
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	97,82609	62,50000	26,42621
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	88,63636	72,64151	29,59068
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	81,39535	62,16216	51,68188
CE 18:2/CE 18:3	80,85106	60,52632	24,84398
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	80,00000	62,16216	73,07370
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2	80,00000	60,36036	27,45405
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	80,00000	62,16216	38,68474
Cer(d18:1/24:1)/総PC	80,00000	62,16216	43,04080
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	79,06977	68,42105	82,44735
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	78,57143	64,21053	56,97265
Cer(d18:1/16:0)/総PC	77,77778	60,36036	34,07762
Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	77,77778	60,36036	45,52166
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	77,77778	60,17699	32,27927
Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3	77,50000	60,43956	20,46959
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC	76,74419	60,00000	49,56627
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	76,74419	63,15789	55,68613
Cer(d18:1/18:0)/総CE	76,08696	60,17699	49,43112
Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	76,08696	60,71429	28,98221
Cer(d18:1/20:0)/総PC O	76,08696	60,86957	29,01076
Cer(d18:1/24:1)/総CE	76,08696	60,17699	39,34990

20

30

40

【 0 0 9 0 】

PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O	76,08696	61,60714	20,69456	
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O	76,08696	61,60714	20,69456	
Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	75,55556	60,36036	26,36925	
Cer(d18:1/18:0)/総LPC	75,55556	63,06306	44,40414	
Cer(d18:1/22:0)/総PC	75,55556	63,06306	34,70483	
総Cer/総PC	75,55556	61,60714	29,94912	
LacCer(d18:1/20:0)/総SM	75,00000	61,61616	27,48798	
LacCer(d18:1/24:0)/総LPC	75,00000	67,01031	34,46432	
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O	75,00000	60,37736	21,65448	
CE 16:0/CE 18:3	74,46809	61,40351	25,51627	10
CE 18:0/CE 18:3	74,46809	65,13761	29,77017	
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	74,41860	60,36036	44,40272	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	74,41860	64,21053	48,43279	
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)	74,41860	60,86957	34,96305	
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	74,41860	60,86957	34,96305	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	74,35897	62,76596	55,40327	
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	73,91304	74,10714	34,95249	
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)	73,91304	60,00000	25,13954	
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)	73,91304	60,00000	25,13954	20
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	73,91304	60,71429	29,95139	
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	73,91304	60,71429	42,51274	
Cer(d18:1/20:0)/総LPC	73,33333	61,26126	36,63159	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	73,33333	62,16216	59,87613	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2	73,33333	62,16216	29,37710	
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2	73,33333	61,26126	36,88389	
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)	73,33333	64,42308	23,41916	
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)	73,33333	64,42308	23,41916	
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	73,17073	62,10526	50,18761	
LacCer(d18:1/20:0)/総CE	72,72727	62,62626	53,71776	30
負の相関関係				
DAG 16:0/18:1/総DAG	88,88889	61,16505	-17,30528	
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	86,36364	66,66667	-45,65238	
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	82,92683	62,10526	-40,92501	
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	82,60870	61,06195	-37,97573	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	80,48780	64,77273	-26,83109	
CE 14:0/総DAG	80,00000	61,16505	-39,38279	
CE 18:3/総CE	78,72340	62,28070	-19,58872	
PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	78,57143	60,36036	-29,82522	
PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	78,57143	60,36036	-29,82522	40

CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	78,26087	61,06195	-37,53854	
CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	78,26087	60,90909	-40,72437	
CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	78,26087	60,90909	-40,72437	
CE 18:3/総LacCer	78,26087	60,17699	-32,64187	
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	78,26087	62,06897	-30,77598	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	78,04878	61,79775	-21,27116	
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	77,77778	63,63636	-34,76187	
CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	77,27273	60,60606	-36,58675	
PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル	76,92308	62,79070	-28,59638	
LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,74419	60,00000	-33,84809	10
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,06195	-23,25713	
CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	76,08696	63,71681	-41,11023	
CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	66,37168	-34,98271	
CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)	76,08696	60,17699	-39,81218	
CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	76,08696	60,36036	-37,28535	
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	63,71681	-34,93858	
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	76,08696	61,94690	-30,87603	
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,20690	-34,08632	
Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer	76,08696	60,34483	-28,95910	20
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	60,34483	-36,42412	
PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル	75,60976	60,95238	-29,83126	
CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	-36,83943	
CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	-37,84417	
PC 18:1/18:2/総Cer	75,55556	60,71429	-19,58862	
SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG	75,55556	63,10680	-37,45206	
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer	75,55556	61,94690	-11,07113	
総CE/総DAG	75,55556	66,01942	-31,35698	
総LPC/総LacCer	75,55556	69,36937	-23,44706	
CE 16:1/CE 19:1	75,00000	60,82474	-56,18741	30
CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,61616	-37,54401	
LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,82474	-25,29458	
CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)	74,41860	60,57692	-21,94830	
CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	73,91304	61,06195	-26,42362	
CE 16:1/総LacCer	73,91304	63,71681	-33,50629	
CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)	73,91304	61,94690	-19,85408	
CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	73,91304	61,40351	-28,00256	
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	65,48673	-38,77502	
CE 18:3/PC 16:0/16:0	73,91304	63,63636	-31,16928	
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	-30,78707	40
CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	62,83186	-30,95570	
CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	-28,82844	

【 0 0 9 2 】

表9：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質対臨床比の表
表9aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表9bに列挙される。

9a) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質対臨床比の表

脂質名/臨床測定	感度	特異性	%変動	
正の相関関係				
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	75,47170	61,48148	43,04967	
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,73620	21,94547	
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,12270	32,27486	
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	69,81132	62,22222	39,32664	
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	67,92453	61,48148	32,36387	
LacCer(d18:1/22:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,85714	60,00000	29,19905	10
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	66,66667	61,34969	28,51323	
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	66,66667	60,12270	14,20773	
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	66,66667	62,57669	18,05222	
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	66,66667	65,85366	15,12131	
LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	66,03774	60,74074	23,54484	
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	66,03774	62,96296	41,46919	
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	66,03774	60,00000	33,48550	
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,73620	40,06643	
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,34969	17,20335	20
Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c	64,91228	61,34969	13,34657	
GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,96319	17,04608	
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	64,91228	60,37736	41,61371	
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,00629	38,87517	
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	65,03067	23,69633	
LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB	64,28571	62,85714	24,17423	
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	64,28571	62,85714	32,96039	
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,28571	60,00000	32,24669	
LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB	64,28571	62,14286	15,23336	
LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,15094	61,48148	31,95659	30
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	64,15094	60,00000	37,03057	
PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,63636	63,33333	99,88127	

【 0 0 9 3 】

Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	63,15789	60,12270	20,79615
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	61,96319	25,23403
Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	11,30545
Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	14,20759
PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
PS O-16:1/18:2-alkyl/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,73620	17,56924
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	63,15789	61,34969	25,87122
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	63,15789	61,96319	20,63257
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,14286	60,79934
PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	62,50000	61,39241	65,88734
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,73620	34,46408
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	63,19018	28,23304
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	65,03067	27,12684
LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,41718	25,01312
LacCer(d18:1/18:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,37736	38,04132
LacCer(d18:1/18:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,15094	28,50180
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	61,40351	61,00629	33,69302
LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,26415	52,60972
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	63,41463	19,09944
総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	61,40351	60,12270	14,92180
総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,57669	38,52220
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	60,71429	65,00000	29,83861

負の相関関係

CE 18:3/総-c/HDL-c	67,24138	62,89308	-27,28733
LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,45455	60,12658	-16,19596
総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)	64,91228	61,39241	-12,91145
総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,75949	-10,60231
CE 16:1/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	61,63522	-22,01197
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-24,04060
CE 18:3/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-27,21759
LPC 18:2/LDL-c/HDL-c	63,63636	61,39241	-21,70580

【 0 0 9 4 】

総PC/総-c/HDL-c	63,15789	60,12658	-16,13350	
PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,65823	-11,45558	
PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	62,50000	60,12658	-15,11848	
CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	62,06897	62,26415	-26,99397	
CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	62,06897	60,37736	-24,28770	
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	62,06897	62,89308	-31,33346	
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	62,06897	60,37736	-23,09816	
LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,81818	60,75949	-16,07209	
LPC 18:2/アポA1/アポB	61,81818	63,92405	-19,23316	
PC 16:0/20:4/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,12658	-15,98292	10
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	60,75949	-12,23661	
PC 16:0/20:4/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	61,40351	61,39241	-13,37554	
総PC/LDL-c/HDL-c	61,40351	62,65823	-21,24583	
PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c	60,71429	61,39241	-19,07121	
PC 18:0/20:4/アポA1/アポB	60,71429	62,02532	-13,36540	
CE 18:3/アポA1/アポB	60,34483	60,37736	-27,55825	
CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	60,34483	61,00629	-25,31907	
CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-23,45029	
CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-25,93288	20
LPC 18:2/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,02532	-17,26480	
LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,65823	-14,92954	

【 0 0 9 5 】

9b) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	感度	特異性	%変動	
正の相関関係				
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	82,60870	62,06897	18,05222	
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	80,43478	61,20690	21,94547	30
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	77,27273	67,00000	43,04967	
Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	60,34483	11,30545	
総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	62,39316	8,25598	
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	70,08547	15,12131	
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	72,72727	61,00000	39,32664	
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	72,72727	60,00000	32,36387	
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	17,20335	
Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	14,20759	40

【 0 0 9 6 】

Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c	71,73913	60,34483	13,34657	
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	71,73913	61,53846	19,09944	
総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	71,73913	61,53846	12,34421	
LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	70,45455	61,00000	31,95659	
LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	70,45455	61,00000	23,54484	
Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,34483	18,51094	
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	68,10345	20,79615	
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	69,56522	71,55172	25,23403	
Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	69,56522	60,34483	14,96816	10
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	65,51724	14,20773	
Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,68376	11,30123	
Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c	69,56522	62,93103	5,34922	
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	69,56522	60,34483	27,12684	
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	69,56522	63,79310	32,27486	
GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	61,20690	17,03707	
総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	68,88889	60,19417	15,46034	
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	68,18182	61,00000	41,46919	
PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	68,18182	60,00000	22,73127	20
Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,06897	10,42412	
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	67,39130	61,20690	21,75165	
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	67,39130	64,65517	40,06643	
Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,39316	4,69599	
Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	67,39130	61,53846	14,67208	
GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	60,34483	20,60005	
総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	67,39130	60,34483	14,92180	
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,93103	23,69633	
LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB	66,66667	61,76471	24,17423	
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	66,66667	60,78431	32,96039	30
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,90909	61,00000	37,03057	
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	65,90909	62,00000	33,48550	
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,06897	28,51323	
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	65,21739	66,37931	21,04730	
Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	62,39316	9,26738	

【 0 0 9 7 】

GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	60,34483	17,00627
GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	65,21739	61,60714	21,90520
LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	65,21739	60,34483	25,01312
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	61,40351	33,69302
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,28070	38,87517
PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843
PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843

負の相関関係

CE 18:3/総-c/HDL-c	68,08511	62,28070	-27,28733
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	63,82979	60,52632	-31,33346
CE 18:3/アポA1/アポB	61,70213	64,03509	-27,55825
CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,70213	60,52632	-15,26342
PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	60,86957	62,03704	-3,87776
総LPC/アポA1/アポB	60,86957	60,71429	-14,81039
総PC/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	60,86957	62,50000	-8,50761
PC 18:0/20:4/アポA1/アポB	60,00000	64,28571	-13,36540

10

20

【 0 0 9 8 】

本発明の好ましい脂質分子は以下のように選択された：a) 生物学的な意義を有する蓋然性が高かったこと、b) 好ましくは同様な態様を示す脂質ファミリーに属すること、c) 意義がありかつ測定可能な濃度で発現されること、d) 非常に有意なp-値及び良好なAUC-値 (>0.65) を有し、さらに大半のものについては%変動が実質的 (>20%) であること、及びe) 種々の検査で有意であるように思われたこと。約15の脂質又は脂質比 (それぞれ正又は負の相関関係を有する) が、主観的に全脂質クラスの偏りのない提示を担保しつつ、最高のp-値並びに最良の感度及び特異性を基準に選択された。感度及び特異性の閾値については、それぞれの閾値が60及び70に達した場合には注記を付した。好ましい実施態様の脂質、脂質-脂質比及び脂質-臨床比は表10 - 13に提示される。

30

【 0 0 9 9 】

表10：LURICサンプルセットから検出された有意な脂質から選択された好ましい実施態様の脂質

脂質名	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357		
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154	70,45455	60,00000
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606	69,56522	60,34483
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279		
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00432	33,81177		
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00590	32,17190		
総Cer	0,00932	15,44601		
総LacCer	0,01105	16,00541		
GlcCer(d18:1/24:1)		12,75066	60,86957	62,06897
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541		
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550		
負の相関関係				
総PC	0,00921	-12,44220		
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966		
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004		
総LPC	0,03443	-12,91576		
CE 14:0	0,01090	-21,01258		
CE 20:3	0,02157	-16,03606		
CE 17:1	0,02204	-15,93952		
PC 16:0/20:3		-18,78110	64,44444	60,71429
LPC 18:1		-14,45827	63,04348	60,71429
PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664		
PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002		
Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263		

【 0 1 0 0 】

表11：LURICサンプルセットから検出された有意な脂質対脂質比から選択された好ましい実施態様

脂質名/脂質名	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,000000	35,356592		
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,000000	43,040800		
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132		
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788		
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652	80,39216	65,11628
総Cer/総PC	0,000011	29,949121		
総LacCer/総PC	0,000012	37,815865		
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788		10
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O		26,42621	97,82609	62,50000
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4		73,07370	80,00000	62,16216
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC		53,68111	78,84615	61,24031
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4		82,44735	79,06977	68,42105
負の相関関係				
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	-34,086320		
DAG 16:0/18:1/総DAG		-17,30528	88,88889	61,16505
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)		-32,40867	75,43860	66,25767
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,0000000	-18,9531828		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,0000049	-31,4531758		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344		
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000059	-40,8329837		
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	-36,5400374		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149		30
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	-37,930990		
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	-37,930990		
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109	80,48780	64,77273
総LPC/総LacCer	0,0000469	-26,08820		
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116	78,04878	61,79775

【 0 1 0 1 】

表12：LURICサンプルセットの有意な脂質対臨床比から選択された好ましい実施態様

40

脂質名/臨床測定	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923		
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491	69,56522	60,34483
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465	77,27273	67,00000
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811		
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057	71,73913	61,53846
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693		
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	35,92744		
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール (EDTA) (mg/dL)		39,32664	72,72727	61,00000
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)		18,05222	82,60870	62,06897
負の相関関係				
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03428	-21,10483		
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,04309	-19,71324		
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00181	-26,25271		
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-15,39247		
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,01052	-22,39254		

【 0 1 0 2 】

表13：各カテゴリー（利用可能な場合）の上位候補を列挙する。最良の候補を以下の基準により選択した：t-検定のp-値 < = 0.05及び感度 > = 60%及び特異性 > = 60%

測定名称	p-値	%変動	
正の相関関係			
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357	
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154	
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606	
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279	
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541	
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550	
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132	10
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652	
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O		26,42621	
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704	
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923	
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491	
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465	
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057	
LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)		39,32664	
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693	
負の相関関係			
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966	20
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109	
DAG 16:0/18:1/総DAG		-17,30528	
Cer(d18:0/24:0)/総Cer		-31,45318	
総LPC/総LacCer		-26,08820	
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	-36,1288066	
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344	
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000059	-40,8329837	30
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711	
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	-37,930990	
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	-37,930990	
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234	

リピドーム解析は、CVD合併症のための新規な血漿バイオマーカーの同定に有効であることが証明された。

【0103】

分子性脂質対分子性脂質比は、細胞脂質代謝（脂質代謝経路の酵素活性を含む）の重要な指標であり得る。したがって、これらの比は、分子性脂質単独の絶対的血漿濃度としてより多くの情報を提供することができる。健康な個体とアテローム性動脈硬化症患者との間の分子性脂質の絶対的血漿濃度の相違は一般的に30から70%であるように思われるので、絶対的濃度単独の代わりに種々の比を計算し利用することは合理的であるかもしれない。リポタンパク質粒子（例えばLDL、HDL及びVLDL）は血流中の大半の脂質の担体として機能しているので、分子性脂質の濃度とリポタンパク質データの関係を知ることは適切である。したがって、分子性脂質対HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、アポリポタンパク質A-I及びアポリポタンパク質B比を計算した。実際、CVD患者の疾患マーカーとして、種々の分子性脂質の濃度との間の多数の比が絶対的血漿濃度よりも優れた性能を示した。

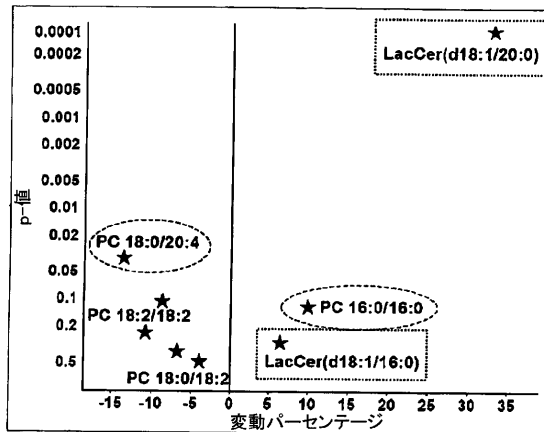
。

検出された脂質はリポタンパク質粒子（LDL、VLDL及びHDL）で運ばれるので、対応するリポタンパク質分画の濃度は、全血清/血漿サンプルにおける本調査の結果から得られた分子性脂質の予測潜在能力の改善すらもたらずであろう。薬剤の有効性を低下させる脂質はこれまでのところLDL-C及びHDL-Cアッセイを基準にしていた。本発明者らは、これらの古典的分析よりも良好にCVD合併症の高リスク発症を予測する、より潜在能力の高いバイオマーカーを認めたので、更なる薬剤有効性プロファイリングは新規で感度が高く特異的なバイオマーカーを基準にすべきである。前記バイオマーカーは、LDL-Cよりも重症CVD関連合併症のリスクとより直接的に関係する。

当業者は、単なる日常の実験を用いて、本明細書（実施例及び本特許明細書全体の主要部分の両方）に記載した具体的な実施態様と等価である多数の物を認識及び確認することができよう。そのような等価物は本発明の範囲内であると考えられ、以下の特許請求の範囲に転換される。

10

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/92 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	US 2009/197242 A1 (KADDURAH-DAOUK RIMA F [US] ET AL) 6 August 2009 (2009-08-06) paragraph [0010] - paragraph [0013] paragraph [0042] paragraph [0049]	1-12, 23-26
X	----- SAMAD F ET AL: "Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: A potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk", DIABETES 200609 US LNKD-DOI:10.2337/DB06-0330, vol. 55, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 2579-2587, XP002663523, ISSN: 0012-1797	1,4,6-8, 10-12
Y	abstract, p. 2580-2584, table 2 ----- -/--	24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 April 2012		11/05/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schalich, Juliane

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060253

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/063275 A1 (MUSC FOUNDATON FOR RES DEV [US]; SINGH INDERJIT [US]) 14 July 2005 (2005-07-14)	1,8,10
Y	page 21, line 10 - line 23; example 2	24
X	MERRILL A H ET AL: "Sphingolipidomics: High-throughput, structure-specific, and quantitative analysis of sphingolipids by liquid chromatography tandem mass spectrometry", METHODS : A COMPANION TO METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS INC., NEW YORK, NY, US, vol. 36, no. 2, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 207-224, XP027218964, ISSN: 1046-2023 [retrieved on 2005-05-24]	23
Y	paragraph [0007]	24
X	WO 01/65257 A2 (SCHMITZ GERD [DE]; GOETZ ALEXANDRA [DE]) 7 September 2001 (2001-09-07) p. 12, 17, example 4, table 2b, claims 10-11	1-12, 23-26
X	ICHI ET AL: "Effect of dietary cholesterol and high fat on ceramide concentration in rat tissues", NUTRITION, ELSEVIER INC, US, vol. 23, no. 7-8, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 570-574, XP022144849, ISSN: 0899-9007, DOI: 10.1016/J.NUT.2007.04.014 p. 570, co. 2, par. 2 p. 571, co. 1, par. 2 p. 572, tables 3, 4 p. 573, co. 2	1,4,6-9, 11
X	NOUREDDINE L ET AL: "Modulation of total ceramide and constituent ceramide species in the acutely and chronically hypoxic mouse heart at different ages", PROSTAGLANDINS AND OTHER LIPID MEDIATORS, ELSEVIER, US, vol. 86, no. 1-4, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 49-55, XP022649880, ISSN: 1098-8823, DOI: 10.1016/J.PROSTAGLANDINS.2008.02.003 [retrieved on 2008-03-04] p. 50, 54, 55 tables 3, 4	1,4,6-8, 10,11
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060253

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUBROTO B. CHATTERJEE ET AL: "Accumulation of glycosphingolipids in human atherosclerotic plaque and unaffected aorta tissues", GLYCOBIOLOGY, vol. 7, no. 1, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 57-65, XP55024145, ISSN: 0959-6658, DOI: 10.1093/glycob/7.1.57	1-12,25, 26
Y	p. 63 p. 58, fig. 4	24
X	----- CHATTERJEE ET AL: "Increased urinary excretion of glycosphingolipids in familial hypercholesterolemia.", THE JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 23, no. 4, 1 May 1982 (1982-05-01), pages 513-522, XP55024147, ISSN: 0022-2275 page 513	1-12,25, 26
A	----- ZHENG ET AL: "Ceramide and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: Lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. BIOMEMBRANES, AMSTERDAM, NL, vol. 1758, no. 12, 9 December 2006 (2006-12-09), pages 1864-1884, XP005800027, ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/J.BBAMEM.2006.08.009 par. 7, 8	1-12, 23-26
X	----- BIELAWSKI J ET AL: "Simultaneous quantitative analysis of bioactive sphingolipids by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry", METHODS : A COMPANION TO METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS INC., NEW YORK, NY, US, vol. 39, no. 2, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 82-91, XP024908533, ISSN: 1046-2023, DOI: 10.1016/J.YMETH.2006.05.004 [retrieved on 2006-06-01] p. 84-85, par. 2.3. endogenous sphingolipid calibration standards (ESCSs)table 2	23
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/060253

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/063470 A1 (BAKER IDI HEART AND DIABETES INST HOLDINGS LTD [AU]; MEIKLE PETER JOHN) 3 June 2011 (2011-06-03) page 3 - page 17 paragraph [0097] - paragraph [0099] paragraph [0108] - paragraph [0112] -----	1-12, 23-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/060253**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-12, 23-26(all partially)
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2011/ 060253

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 23-26(all partially)

Determining the cardiovascular risk status of subjects by determining the increase of Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/20:0)/PC16:0/20:4 and Cer(d18:1/20:0)/apolipoprotein A-I ratios and the decrease of the Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0) ratio

2-23. claims: 1-12, 23-26(all partially)

Determining the cardiovascular risk status of subjects by determining the changes of the further lipids, lipid-lipid or lipid-clinical ratios described in claim 1a-c

24. claims: 13-17(completely); 25, 26(partially)

Use of the drugs of present claim 16 for the treatment of cardiovascular diseases (CVD)

25. claims: 18(completely); 19, 20(partially)

Use of lipids for the treatment of cardiovascular diseases (CVD)

26. claims: 19, 20(partially)

Use of small molecules, antisense or small interfering RNA for the treatment of cardiovascular diseases (CVD)

27. claims: 21, 22

Use of anti-lipid-antibodies for the treatment of cardiovascular diseases (CVD)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/060253

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009197242	A1	06-08-2009	NONE

WO 2005063275	A1	14-07-2005	AU 2004308966 A1 14-07-2005
			CA 2548313 A1 14-07-2005
			EP 1711197 A1 18-10-2006
			JP 2007516294 A 21-06-2007
			US 2007270350 A1 22-11-2007
			US 2011245188 A1 06-10-2011
			WO 2005063275 A1 14-07-2005

WO 0165257	A2	07-09-2001	AU 5610801 A 12-09-2001
			EP 1264182 A2 11-12-2002
			US 2003165919 A1 04-09-2003
			WO 0165257 A2 07-09-2001

WO 2011063470	A1	03-06-2011	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028	
A 6 1 K 31/688 (2006.01)	A 6 1 K 31/685	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/688	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 K 39/395	D
	A 6 1 K 39/395	N

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 ラークソネン レイヨ

フィンランド エフィー - 3 7 5 0 0 レンパーラ ヒンミンボルク 1 1

(72)発明者 エクロース キム

フィンランド エフィー - 0 0 2 0 0 ヘルシンキ キュールオドンティエ 1 ベー 1

(72)発明者 フルメ レイニ

フィンランド エフィー - 0 2 1 8 0 エスプー ケルトンクーヤ 4 ベー 4

(72)発明者 ヤニス ミンナ

フィンランド エフィー - 0 2 3 3 0 エスプー ノユッキオンニイッティ 3 アー 2

(72)発明者 カタイネン リイッカ

フィンランド エフィー - 0 0 1 0 0 ヘルシンキ ムセオカテュ 3 4 ベー 3 5

(72)発明者 タラソフ キリル

フィンランド エフィー - 0 2 2 3 0 エスプー レーナンクーヤ 2 ゲー 7 1

Fターム(参考) 4C084 AA13 AA17 NA14 ZA362

4C085 AA13 AA14 DD62 DD63 EE01 GG01

4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13 BC17 BC28 BC42 DA11 DA34

DA42 EA06 EA16 NA14 ZA36

4C206 AA01 AA02 GA03 NA14 ZA36

专利名称(译)	脂质体生物标志物证明冠心病的高风险患者		
公开(公告)号	JP2013531238A	公开(公告)日	2013-08-01
申请号	JP2013515841	申请日	2011-06-20
申请(专利权)人(译)	佐拉生物科学Osake Yukichua		
[标]发明人	ラークソネンレイヨ エクロースキム フルメレイニ ヤニスミンナ カタイネンリイッカ タラソフキリル		
发明人	ラークソネン レイヨ エクロース キム フルメ レイニ ヤニス ミンナ カタイネン リイッカ タラソフ キリル		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 A61K45/00 A61K31/366 A61K31/505 A61K31/47 A61K31/404 A61K31/44 A61K31/7105 A61K31/713 A61K48/00 A61K31/16 A61K31/7028 A61K31/685 A61K31/688 A61K31/ /575 A61P9/10 A61K39/395		
CPC分类号	A61P9/10 G01N33/92 G01N2570/00 G01N2800/324 G01N2405/04 G01N2405/06 G01N2800/50 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.S G01N33/53.W G01N33/543.501.A A61K45/00 A61K31/366 A61K31/505 A61K31/47 A61K31/404 A61K31/44 A61K31/7105 A61K31/713 A61K48/00 A61K31/16 A61K31/7028 A61K31/685 A61K31/688 A61K31/575 A61P9/10 A61K39/395.D A61K39/395.N		
F-TERM分类号	4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA362 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/DD62 4C085/ /DD63 4C085/EE01 4C085/GG01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA17 4C086/BC05 4C086/BC13 4C086/BC17 4C086/BC28 4C086/BC42 4C086/DA11 4C086/DA34 4C086/DA42 4C086/EA06 4C086/ /EA16 4C086/NA14 4C086/ZA36 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/GA03 4C206/NA14 4C206/ZA36		
代理人(译)	山崎 一夫		
优先权	61/356675 2010-06-21 US 2010006399 2010-06-20 EP		
其他公开文献	JP6262529B2 JP2013531238A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明尤其提供了通过检测生物样品的脂质浓度或脂质比例并将其与对照比较来预测严重的CVD并发症例如AMI或CVD死亡的方法及其用途，并且已经鉴定了特定的脂质标志物在预测这些CVD并发症方面比目前使用的临床标志物更具体和灵敏。还提供了针对所述脂质的抗体，及其用于预测，诊断，预防和/或治疗CVD并发症的用途。本发明另外涉及包含脂质和/或其抗体的试剂盒，其用于预测和/或诊断CVD并发症。

